

5.2004



L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



5.2004

12. vuosikerta
12 årgången
12th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

- Hannes Wahlroos 31 Medicin mot problemet med tillgången på läkemedel
- Tarja Rautanen 32 Linjerna för behandling av akut diarré hos barn i dag
- Ali Bardy 35 Kliniska läkemedelsprövningar och EU
- Tiina Seppä 38 Kliniska läkemedelsprövningar anmälda till
Läkemedelsverket år 2003
- Hannu Koponen / Ulla Lepola 40 Placebo i psykiatriska läkemedelsprövningar

Om medicintekniska produkter

- Robin Lindén 44 Anmälda risksituationer 1995–2003 inom tandvården

Om läkemedel för djur

- Taina Kivistö 48 Känn igen hostan
- Tita-Maria Saukko 49 Loperamidförgiftning hos collies som är känsliga
för ivermektin
- Jouko Koppinen 50 Övervakning av specialtillstånd för läkemedel för djur

Ex tempore

- Leila Mätkönen 51 Preciserad information om tillgången på läkemedel

S u m m a r y

- Hannes Wahlroos 52 A remedy for the problem of medicines' availability
- Tarja Rautanen 53 Treatment of acute diarrhoea in children
- Tiina Seppä 56 Clinical drug trials notified to the NAM in 2003
- Hannu Koponen / Ulla Lepola 58 The placebo in psychiatric drugs trials

Ex tempore

- Leila Mätkönen 62 Accurate information on the availability of drugs

63 Lääkelaitoksen päätöksiä

Medicin mot problemet med tillgången på läkemedel

För ett år sedan skrevs det både i detta och i andra offentliga forum om problemet med tillgången på läkemedel i Finland. Det framkom att antalet läkemedel med försäljningstillstånd som verkligen var tillgängliga på marknaden på tio år hade fallit från nästan 100 % till 77 % av alla giltiga försäljningstillstånd. När det gäller läkemedel centralt godkända av EU var situationen ännu sämre.

Läkemedelsverket har effektiviserat övervakningen av tillgången på läkemedel. Enligt uppgifter från augusti (se *ex tempore*-spalten i sidan 51) har tillgångssituationen försämrats ytterligare. Mer än en tredjedel av alla läkemedel som har giltiga försäljningstillstånd finns de facto inte till salu i Finland. Delvis kan situationen förklaras av att Läkemedelsverket under de två senaste åren har kunnat behandla ett stort antal ansökningar inom den fastställda behandlingstiden, och att läkemedelsföretag ännu inte har hunnit komma ut med sina produkter på marknaden. En hel del av de saknade produkterna härstammar emellertid tyvärr från tidigare år.

Det finns flera olika orsaker till den rådande situationen. En viktig orsak är att det inom EU är tillåtet att ansöka om försäljningstillstånd utan att det förpliktar till att verkligen saluföra läkemedlet i fråga. Det är främst de små medlemsländernas läkemedelsmarknad som blir lidande, liksom de länder där en välfungerande läkemedelsövervakning lockar industrin att bara utnyttja försäljningstillståndet utfärdat i det landet som en språngbräda för att få tillstånd också i andra länder.

För Finlands och EU:s läkemedelsmarknad och läkemedelsövervakningssystem är det utmärkt att EU-direktivet om läkemedel har reviderats med ett nytt direktiv som innehåller bl.a. följande bestämmelser¹:

“Varje godkännande som inte inom tre år leder till att läkemedlet faktiskt släpps ut på marknaden i den medlemsstat som beviljat godkännandet skall godkännandet upphöra att gälla.

Om ett godkänt läkemedel som tidigare släppts ut på marknaden i den medlemsstat som beviljat godkännandet under tre på varandra följande år inte längre faktiskt saluförs i den medlemsstaten, skall godkännandet upphöra att gälla för detta läkemedel.”

Dessa bestämmelser träder i kraft i Finlands läkemedelslag innan utgången av 30.10.2005. Precis som det konstaterats från läkemedelsindustrins sida ansöker man om försäljningstillstånd i avsikt att få ut ett läkemedel på marknaden.

De nya bestämmelserna hjälper läkemedelsindustrin och myndigheterna på så sätt att man med hjälp av förhandsavgöranden kan undvika att i onödan bereda ansökningar, behandla dem, upprätthålla försäljningstillstånd och använda resurser för allt detta. Även inom EU har man insett det fina med den gamla principen om att tillståndsförfarandet ska ha ett syfte som uppfylls.

¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG [artikel 24(4) och 24(5)]; EUT L136, 30.4.2004 s. 43

Sammandrag

Tarja Rautanen

MD, SPECIALIST I PEDIATRIK

Jorv sjukhus

Linjerna för behandling av akut diarré hos barn i dag

Akut diarré är fortfarande en vanlig barnsjukdom i Finland och leder årligen till ca 3500 perioder av sjukhusvård (1). Mortaliteten vid diarré har sjunkit drastiskt i Finland under de senaste årtiondena. Under perioden 1986–1995 dog emellertid fortfarande nio i övrigt friska barn i diarré (1). Mer än hälften av dödsfallen inträffade i hemmet eller på väg till sjukhus, vilket framhäver betydelsen av en effektiv hemsjukvård och av att man söker vård i rätt ögonblick.

I Finland, liksom i övriga utvecklade länder, förorsakas största delen av diarréfallen av virus, medan bakterieorsakad diarré är ovanlig (2). Antibiotika har därför sällan någon plats i behandlingen av diarré. Den svåraste komplikationen vid diarré är dehydrering och behandlingen av diarré riktar sig därför mot att förebygga och behandla komplikation. Vätskebehandlingen är oberoende av diarréns etiologi. De orala vätskeersättningsarna, så kallade ORS-lösningar, som redan har varit i användning i 30 år har revolutionerat behandlingen av diarré och har räddat miljontals barn världen över. På sjukhusen i Finland ledde användningen av vätskeersättningsningar och anammandet av oavbrutet födointag på 1980-talet till goda terapieresultat samt till att perioderna av sjukhusvård har förkortats med

ett dygn under perioden 1986–1995 (1).

I många utvecklade länder har oro väckts över att behandlingen av barn med diarré är inadekvat. I England har mer än en tredjedel av barnen fått otillräckliga behandlingsanvisningar för diarré av sin familjeläkare (3). I USA har mer än hälften av barnläkarna inte följt AAP:s (*American Academy of Pediatrics*) anvisningar om användningen av vätskeersättning och oavbrutet födointag (4). I Britannien har mer än 50 % av farmaceuterna gett föräldrarna felaktiga råd för behandlingen av barns diarré – de har rekommenderat diarréläkemedel och uppmanat till att avbryta amning så länge diarrén fortgår (5).

Mot denna bakgrund utfördes på barn- och mödrarådgivningsbyråerna i Esbo år 1996 en retroaktiv,

befolkningsbaserad enkät för att utreda behandlingsmetoderna vid barns diarré i hemmen (6). 1 726 mödrar och deras 2 230 barn under 5 år intervjuades. Undersökningen visade att 37 % av barnen hemma fick vätskeersättning under diarré (70 % om sjukdomen var så svår att barnet fick sjukhusvård), 55 % av barnen erbjöds normal mängd eller mer mat under diarrén och 7 % av barnen fick fasta under diarrén. Av de ammade barnen erbjöds 74% bröstmjölk oftare än vanligt under diarrén. Siffrorna visar att behandlingsmetoderna i hemmen inte är optimala, men att de klart har förbättrats jämfört med åren 1978 och 1987 (tabell 1), (6, 7). Alla mödrar var inte medvetna om vätskeersättning eller om vikten av oavbrutet

Tabell 1. Förändring i behandlingsmetoderna för akut diarré hos barn i Finland 1978–1996 (Isolaari ym. 1989, Rautanen ym. 1998)

	1978	1987	1996
Användning av vätskeersättning innan sjukhusbesök	3 %	29 %	70 %
Användning av läkemedel mot diarrésymtom	11 %	3 %	0,7 %
Fasta	67 %	53 %	7 %

Fyra viktiga principer för behandlingen av akut diarré hos barn

- Rehydrering, det vill säga förebyggande av dehydrering och återställande av vätskebalans
- Kontinuerligt födointag
- Användning av probioter
- Undvika diarréläkemedel

födointag. Därför spelar de råd för behandling av diarré som hälsocentralerna, rådgivningsbyråerna och apoteken ger en viktig roll.

Rehydrering

Årgärder för att förebygga dehydrering måste inledas så fort diarrén börjar. Föräldrarna skall då erbjuda barnet mer vätska än vanligt (8). Om barnet fortfarande ammas skall det ammas oftare, modersmjölken är en utmärkt vätskeersättning (8, 9). Den bästa drycken för att förhindra dehydrering är en vätskeersättning som köps på apoteket. Samtidigt ska så mycket vatten erbjudas som patienten vill ha. Lämpliga drycker i det förebyggande skedet är också svag saft, mjölk eller välling. Drycker som innehåller mycket socker, till exempel läskedrycker, ska inte användas. På grund av sin höga sockerhalt fungerar dessa drycker inte rehydrerande utan förorsakar tvärtom osmotisk diarré och bidrar till dehydreringen.

Vid förebyggande av dehydrering ges under 2-åringar ca 1/2 dl vätskeersättning för varje avföringstillfälle och över 2-åringar ca 1 dl per avföringstillfälle (8). Om barnet redan uppvisar symtom på dehydrering skall dehydreringsgraden bedömas på basis av vikt förlusten eller kliniska fynd, och förlusten ersättas med ca 4/3 så mycket inom loppet av 6 timmar (10). Efter detta fortsätter man ge rikligt med vätska, som vid förebyggande av dehydrering. Diarré räcker i genomsnitt 4,8 dygn (6). Det rikliga vätskeintaget måste fortsätta så länge diarrén varar.

Vid lindrig eller medelsvår dehydrering har rehydrering med oral vätskeersättning i ett flertal studier visat sig vara minst lika effektiv som intravenös rehydrering, till och med bättre: hos barn som rehydrerats oralt räcker diarrén kortare tid och viktutvecklingen är bättre jämfört med barn som rehydrerats intravenöst (11, 12). En allvarlig dehydrering kräver intravenös rehydrering. Även i sådana fall ska man emellertid så fort som möjligt övergå till oral rehydrering då dehydreringen har korrigerats (8).

Det är skäl att kontakta läkare om barnet uppvisar tydliga tecken

på dehydrering, om barnet är mycket oroligt eller orkeslöst, om diarrén och/eller kräkningarna kommer mycket tätt eller om avföringen innehåller blod. Särskilt i fall av diarré hos spädbarn måste man vara beredd att ta sig till en läkare, eftersom dehydreringen kan framskrida snabbt.

Kontinuerligt födointag

Även i Finland var fastande länge en del av den normala behandlingen av diarré. Många kliniska studier har visat att diarrén förkortas och viktutvecklingen förbättras om barnen får fullvärdig föda i enlighet med deras ålder genast efter den inledande rehydreringen. Fastande och stegvis återgång till ätande leder till att diarrén förlängs, till sämre viktutveckling och till slemhinneskador (13, 14).

Efter att dehydreringen har åtgärdats erbjuds barnet energirik och lättsmält mat, till och med oftare än normalt (8). Amning fortgår även under rehydreringen (8, 9). Ersättningar och mjölkprodukter ska inte spädas ut och vid normal diarré finns det ingen orsak att övergå till en mjölkfri kost (14, 15).

Användning av probioter

Användning av probioter, det vill säga levande mikroorganismer som är gynnsamma för tarmsystemet, har konstaterats förkorta akut diarré (16, 17, 18, 19). Preparat med mjölksyrebakterier stärker tarmens immunförsvar, producerar ämnen som inhiberar bakteriers tillväxt och gör det svårare för patogenerna att fästa sig vid tarmens slemhinnor (16, 17, 20, 21). En i tid inledd probiotbehandling förkortar diarrén med cirka ett dygn. Den rekommenderade dosen är en mjölksyrebakterietablett eller -pulverdosis eller alternativt en portion av en surmjölkprodukt två gånger dagligen så länge diarrén varar.

De finländska mödrarna har snabbt anammat probiotbehandling. I rådgivningsenkäten i Esbo hade 44 % av barnen fått probiotpreparat under diarréns gång.

Undvika läkemedel mot diarré-symtom

Läkemedel mot diarrésymtom åtgärdar inte den egentliga komplikationen vid diarré, dehydreringen. Läkemedel som sänker tarmens motilitet (loperamid, opiater) minskar dess peristaltik och därmed avföringsfrekvensen. Sekretionen av diarréavföring och därmed dehydreringen minskar inte. Läkemedlen gör det svårare att bedöma dehydreringen eftersom vikten inte minskar och den verkliga avföringsmängden inte framgår. De kan ha biverkningar såsom tarmparalys och symtom i centrala nervsystemet, som kan försvåra rehydreringen. Dessa läkemedel bör inte användas för barn och även för vuxna ger de nytta endast i tillfällig användning, till exempel för att möjliggöra en hemresa med flygplan. Adsorberande läkemedel (medicinskt kol, vismut) antas adsorbera bakteriernas diarréframkallande toxiner. I praktiken har dessa läkemedel ingen betydelsefull verkan och kan närmast benämnas "avföringskosmetika". De har nästan inga biverkningar men kan ge en falsk känsla av säkerhet, leda till att rehydreringen inte sköts, och höjer kostnaderna för behandlingen (22, 23).

I Finland har användningen av läkemedel mot diarrésymtom aldrig varit ett större problem (tabell 1), jämfört med många länder i Sydeuropa eller utvecklingsländerna där användningen av symtomdämpande läkemedel kan vara över 50 %. I rådgivningsenkäten i Esbo var användningen av symtomdämpande läkemedel 0,7 % (3). Av dessa läkemedel hade 2/3 köpts i utlandet.

Sammanfattning

Behandlingsmetoderna för barns diarré på sjukhusen och i hemmen har förbättrats och följer i stor utsträckningen WHO:s riktlinjer för vård och behandling. Kunskapen om vätskeersättningar måste ännu stärkas eftersom de borde användas i nästan 100 % av fallen av akut diarré, i såväl hem- som sjukhusförhållanden.

Litteratur

1. Vesikari T, Rautanen T, von Bonsdorff C-H (1999): Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 426: 24-30.
2. Thapar N, Sanderson IR (2004): Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet* 363: 641-653.
3. Jenkins HR, Ansari BM (1990): Management of gastroenteritis. *Arch Dis Child* 65:939-941.
4. Snyder JD (1991): Use and misuse of oral therapy for diarrhea: comparison of US practices with American Academy of Pediatrics recommendations. *Pediatrics* 87:28-33
5. Goodburn E, Mattosinho S, Mongi P, Waterston T (1991): Management of childhood diarrhoea by pharmacists and parents: Is Britain lagging behind the Third World? *Brit med J* 302: 440-443.
6. Rautanen T, Halme S, Vesikari T (1998): Community-based survey of paediatric diarrhoeal morbidity and home treatment practices in Finland. *Acta Paediatr* 87: 986-90.
7. Isolauri E, Jalonen T, Mäki M (1989): Acute gastroenteritis. Changing pattern of clinical features and management. *Acta Paediatr Scand* 78: 685-691.
8. WHO (1995): The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers, WHO/CDR/95.3. Geneva: World Health Organization.
9. Khin-Maung-U, Nyunt-Nyunt-Wai, Myo-Khin, Mu-Mu-Khin, Thin-U, Thane-Toe (1985): Effect on clinical outcome of breastfeeding during acute diarrhea. *Brit med J* 290: 587-589.
10. Vesikari T, Rautanen T, El-Radhi S (1992): Kevyt-ORS - hypotoninen juoma lasten ripulin nestehoitoon. *Suom Lääkäril* 47 (7): 599.
11. Vesikari T, Isolauri E, Baer M (1987): A comparative trial of rapid oral and intravenous rehydration in acute diarrhoea. *Acta Paediatr Scand* 76: 300-305.
12. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC (2004): Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 483-490.
13. Isolauri E, Vesikari T (1985): Oral rehydration, rapid feeding and cholestyramine for treatment of acute diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4: 366-374.
14. Brown KH, Pearson JM, Fontaine O (1994): Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 93: 17-27.
15. Isolauri E, Vesikari T, Saha P, Viannder M (1986): Milk versus no milk in rapid refeeding after acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5: 254-261.
16. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T (1995): Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20: 333-338.
17. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanauke P, Koivula T (1991): A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in infants. *Pediatrics* 88: 90-97.
18. Rautanen T, Isolauri E, Salo E, Vesikari T (1998): Management of acute diarrhoea with low osmolarity oral rehydration solutions and Lactobacillus strain GG. *Arch Dis Child* 79: 157-160.
19. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, DIAS JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z (2000): Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *J Ped Gastroenterol Nutr* 30: 54-60.
20. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL (1987): Antimicrobial substance from human Lactobacillus strain. *Antimicrob Agents Chemoter* 31: 1231-1233.
21. Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S (1992): Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 37:121-128
22. WHO (1990): The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children. Geneva. World Health Organization.
23. Haak H, Claeson ME (1996): Regulatory actions to enhance appropriate drug use: the case of antidiarrhoeal drugs. *Soc Sci Med* 42: 1011-1019.

Sammandrag

Ali Bardy

SEKTIONSCHEF

Läkemedelsverket

Kliniska läkemedelsprövningar och EU

Europaparlamentets och rådets direktiv om kliniska läkemedelsprövningar trädde i kraft i Finland på våren 2004. På basis av detta direktiv har Europeiska gemenskapernas kommission utfärdat ett direktiv om tillverkningsmetoder för prövningsläkemedel och detaljerade anvisningar för anmälningen av prövningar, för uppföljningen av biverkningar och om en för myndigheterna avsedd databas över läkemedelsprövningar. Kommissionen har också för utlåtanden lagt fram ett direktivförslag om god klinisk prövningssed. Direktiven och anvisningarna omfattar totalt cirka trehundra sidor. Akademiska forskningsorganisationer och ledarskribenter i de ledande medicinska tidskrifterna är med all orsak oroade över vilka effekter den ökande byråkratien får på sådan forskning som är oberoende av läkemedelsföretagen.

Syftet med denna artikel är att för forskarna redogöra för ändringarna i övervakningen av läkemedelsprövningar och ge dem råd om hur de kan klara sig i den allt tätare jungeln av normer.

Förändringar

På grund av direktivet om läkemedelsprövningar ändrades lagen om medicinsk forskning och läkemedelslagen i Finland, och Läkemedelsverket utfärdade en ny föreskrift om kliniska läkemedelsprövningar. Den största principiella förändringen finns i sjätte paragrafen i lagen om medicinsk forskning. Enligt den kan en person inte delta i en klinisk läkemedelsprövning om inte personen själv, en nära anhörig eller en laglig företrädare för personen ger sitt samtycke därtill. I annan forskning än läkemedelsprövningar kan en person undersökas utan samtycke, om samtycke på grund av tidsbrist

eller den undersökta hälsotillstånd inte kan erhållas, och om åtgärden kan väntas medföra omedelbar nytta för patientens hälsa.

Vissa förändringar har också skett i de etiska kommittéernas arbete. Kommittéernas uppgift är fortsättningsvis att på förhand utvärdera prövningsprojekten och ge utlåtanden om dem, samt att följa och styra den forskningsetiska diskussionen inom sitt område. I och med ändringarna i lagen om medicinsk forskning ska de etiska kommittéerna också underrättas om oförutsedda allvarliga biverkningar, väsentliga ändringar i prövningsplanen och avslutande av prövningen. Lagen stadgar emellertid inte några uppgifter för kommittéerna i anknytning till dessa anmälningar. Nytt är också att de etiska kommittéerna ska avge sina utlåtanden om planerade läkemedelsprövningar också direkt till Läkemedelsverket, inte bara till den som ansvarar för prövningen.

Ändringarna i de olika tidsfristerna är små. Läkemedelsverket har fortfarande högst 60 dygn på sig att behandla de flesta prövningsanmälningarna. Om Läkemedelsverket inte under denna tid begär tilläggsutredningar kan prövningen inledas. Om prövningen gäller genterapi, somatisk cellterapi eller läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer är den maximala behandlingstiden nu 90 dygn, och dessa prövningar får inte inledas utan Läkemedelsverkets tillstånd. Samma tidsfrister gäller också de etiska kommittéernas utlåtanden.

Övriga förändringar gäller tillverkning av läkemedlen, anmälningsförfaranden och blanketter. Inom EU används gemensamma blanketter för att till myndigheter och etiska kommittéer anmäla prövningar, ändringar i prövningsplaner och avslutande av prövningar. Åtminsto-

ne stora läkemedelsföretag torde i framtiden övergå till elektronisk anmälning av biverkningar som konstaterats vid läkemedelsprövningar. Enligt planerna ska systemet fungera år 2005.

Tillverkning och import av prövningsläkemedel

Om prövningsläkemedlen tillverkas i Finland skall tillverkaren ha ett av Läkemedelsverket beviljat tillverkningstillstånd. Läkemedlen kan tillverkas på en läkemedelsfabrik, ett apotek eller filialapotek, ett sjukhusapotek, en läkemedelscentral eller en enhet som har rätt att tillverka läkemedel för kliniska prövningar. Den sist nämnda enheten fanns inte i de tidigare författningarna. Till exempel en universitetsinstitution kan under vissa förutsättningar få tillstånd av Läkemedelsverket för denna typ av verksamhet.

Läkemedel som används i kliniska läkemedelsprövningar ska tillverkas enligt god tillverkningsed för läkemedel. Läkemedelslagen upptar noggrannare bestämmelser för hur detta garanteras. Rätt att importera prövningsläkemedel ges nu i läkemedelslagen också till enheter som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprövningar. Privatpersoner får inte importera prövningsläkemedel till Finland.

Anmälan om klinisk läkemedelsprövning

Interventionsprövningar som utförs på människa i syfte att utreda antingen ett läkemedels effekt på människa eller dess farmakokinetik eller båda dessa skall anmälas till den etiska kommittén och till Läkemedelsverket. Med intervention avses alla åtgärder som avviker från normal medicinsk praxis, till exempel

extra diagnos- eller uppföljningsmetoder. I kommissionens detaljerade anvisningar inräknas i dessa åtgärder också användningen av enkät- och utvärderingsblanketter, om de inte ingår i patientens normala vård.

En anmälan till Läkemedelsverket behövs inte om prövningen uppfyller samtliga följande villkor: läkemedlet ordinerar enligt en godkänd produktresumé, prövningsplanen fastställer inte på förhand ett vårdprogram, beslutet om läkemedelsordinationen är helt oberoende av beslutet om att ta patienten med i prövningen, inga extra diagnostiska eller övriga uppföljningsmetoder tillämpas på de undersökta personerna och vid analysen av uppgifterna används epidemiologiska metoder.

Anmälan görs på en blankett som finns på Europeiska läkemedelsverkets (EMA) webbplats <http://www.ema.eu.int/>. Först erhålls en säkerhetskod, sedan ges prövningen ett EudraCT-nummer, sedan kan man fylla i själva blanketten. Menyer gör det enklare att fylla i blanketten, dessutom kan flera sidor lämna oifyllda, beroende på prövningens art och det använda läkemedlet. Tills vidare finns blanketten endast på engelska, men den kan också fyllas i på svenska eller finska.

Till en början känns det säker komplicerat att fylla i anmälningsblanketten. Anvisningar finns på Läkemedelsverkets webbsida www.nam.fi/svenska/overvakning/kliniska_provningar/eudract_sve.html. På Europeiska läkemedelsverkets webbplats finns också en testdatabas där man på förhand kan öva på att fylla i EudraCT-blanketten. Anmälningen av multinationella prövningar underlättas eftersom samma blankett kan användas i alla EU-medlemsländer och prövningen identifieras med samma nummer i alla dessa länder.

Den ifyllda blanketten skrivs ut på papper och undertecknas. Filen kopieras i .xml-format på en diskett eller cd-rom som skickas in till Läkemedelsverket tillsammans med de dokument som bifogas till prövningsanmälan. Anmälan kan inte göras per e-post eller fax. Eftersom blanketten ännu inte finns på svenska eller finska har Läkemedelsverket tills vidare tagit emot anmälningar av icke-kommersiella pröv-

ningar som utförs endast i Finland på den gamla blanketten 732.

Anmälan om biverkningar

De nya EU-reglerna innebär förändringar i hur biverkningar anmäls till Läkemedelsverket. För multinationella prövningar måste man nu anmäla också oförutsedda allvarliga biverkningar som konstaterats i utlandet, utöver de som konstaterats i Finland. Liksom förr ska oförutsedda allvarliga biverkningar som orsakat dödsfall eller livsfara anmälas till Läkemedelsverket och till den etiska kommittén inom sju dagar från att sponsorn har fått kännedom om dem. Övriga oförutsedda allvarliga biverkningar måste anmälas inom 15 dagar. Anmälan görs skriftligen på blankett CIOMS-1 (finns på CIOMS-organisationens webbplats <http://www.cioms.ch/>) eller motsvarande. För prövningar som räcker längre än ett år måste en utredning över de undersöktas säkerhet, på en eller ett par sidor, inlämnas årligen. Till den ska bifogas en förteckning över i Finland och utomlands konstaterade allvarliga biverkningar, alltså inte enbart över oförutsedda allvarliga biverkningar.

Enligt planerna ska merparten av biverkningsanmälningarna i framtiden göras elektroniskt genom nätverket EudraVigilance. En del multinationella läkemedelsföretag använder nätverket redan nu för att anmäla biverkningar av läkemedel med försäljningstillstånd och torde framöver använda det också för att anmäla biverkningar som konstaterats i läkemedelsprövningar. Den del av nätverket som betjänar kliniska läkemedelsprövningar väntas bli klar under år 2005.

Ändringar i prövningsplanen och avslutande av prövningen

Väsentliga ändringar av prövningsplanen och avslutande av prövningen anmäls på blanketter som finns på Europeiska läkemedelsverkets webbplats. De ifyllda blanketterna skrivs ut på papper och inlämnas med bilagor till Läkemedelsverket och den etiska kommittén. Även dessa blanketter finns än så länge bara att tillgå på engelska men de kan fyllas i också på svenska eller

finska. För behandlingen av väsentliga förändringar på Läkemedelsverket fanns tidigare ingen tidsfrist men nu har den fastställts till 35 dagar. Om den etiska kommittén eller Läkemedelsverket inte inom tidsfristen framlägger anmärkningar eller ber om ytterligare utredningar kan prövningen fortsätta enligt den ändrade prövningsplanen.

Sponsorn eller den person som ansvarar för prövningen måste komma ihåg att senast inom ett år efter att prövningen har avslutats till Läkemedelsverket lämna in en utredning över prövningens resultat. Denna regel har gällt även förut men beklagligt ofta glöms saken bort. Utredningen över resultaten kan lämnas in i form av ett särtryck, ett sammandrag eller ett abstrakt. En fullständig prövningsrapport behöver endast lämnas in på Läkemedelsverkets begäran.

Orienteringsinstruktioner för läkemedelsprövningarnas regeldjungle

- *Starta datorn och öppna internetförbindelsen.*
- *Plocka fram Läkemedelsverkets föreskrift 2/2004 och de nödvändiga internetadresserna i bilaga 3.*
- *Om du inte känner lagen om patientens ställning och rättigheter, börja med att läsa den. Alla läkare som behandlar patienter måste kunna denna lag.*
- *Läs lagen och förordningen om medicinsk forskning. Det finns väsentliga punkter i dem som inte ingår i Läkemedelsverkets föreskrift.*
- *Läs Läkemedelsverkets föreskrift 2/2004.*
- *Öppna webbsidan för den europeiska läkemedelsprövningsdatabasen (EudraCT). Prova först i övningsdatabasen (Training environment) på hur du får ett EudraCT-nummer som identifierar prövningen och hur du fyller i anmälningsblanketten (Application form). Ta det lugnt, det är enklare än det först ser ut att få ett nummer och fylla i blanketten.*

Frågor och svar

F. Måste man i alla provningar bokstavligen följa anvisningarna för god klinisk sed? Måste till exempel akademiska forskare anställa utomstående övervakare?
S. Även om provningarna måste utföras enligt principerna för god klinisk sed behöver de inte nödvändigtvis bokstavligen följa Europeiska läkemedelsverkets anvisningar. Dessa principer finns uppräknade i bilaga 1 till Läkemedelsverkets föreskrift 2/2004. Vilka övervakningsmetoder som är ändamålsenliga beror på provningen – övervakning är befogad särskilt då det gäller omfattande fas III-provningar för erhållande av försäljningstillstånd.

F. Är ett i provningen använt provningspreparat som har försäljningstillstånd också ett provningsläkemedel, så som avses i lagen och föreskriften?
S. Ja.

F. Måste alla provningsläkemedel tillverkas i en läkemedelsfabrik?
S. Nej, utom i läkemedelsfabriker och enheter som tillverkar läkemedel för kliniska provningar kan läkemedlen under vissa förutsättningar också tillverkas på sjukhusapotek, läkemedelscentral, apotek eller filialapotek. Dessa ska anmäla tillverkningen av provningsläkemedel till Läkemedelsverket.

F. Måste en provning anmälas till Läkemedelsverket och den etiska kommittén om patienterna randomiseras i två grupper som båda ges ett läkemedel med försäljningstillstånd, i enlighet med produktresumén?
S. Ja. Randomiseringen i olika grupper innebär en intervention som inte är en del av den normala vården.

F. Kan ett läkemedelsföretag finansiera en provning utan att ombesörja alla de förpliktelser som tillkommer en sponsor?
S. Ja. Sponsorn och den som ansvarar för provningen kan sinsemellan avtala om att den som ansvarar för provningen sköter dessa förpliktelser eller en del av dem. En kort redogörelse för detta avtal måste bifogas till provningsanmälan som lämnas in till Läkemedelsverket.

F. Måste EudraCT-anmälningsblanketten alltid fyllas i på engelska?
S. Nej, blanketten kan fyllas i på svenska, finska eller engelska.

F. Kan EudraCT-anmälningsblanketten skickas in till Läkemedelsverket per e-post?
S. Nej. Till Läkemedelsverket måste det alltid inlämnas både en undertecknad pappersutskrift av anmälningsblanketten och samma fil i .xml-format, kopierad på diskett eller cd-rom.

F. Är forskarinitierade provningar befriade från hanteringsavgiften?
S. Nej, inte alla. Befrielsen från hanteringsavgift gäller provningar som bedrivs utan extern finansiering. Läkemedel som erhålls kostnadsfritt ses inte som finansiering men all annan ekonomisk hjälp anses vara finansiering. Om en forskare till exempel erhåller personal, utrustning, tjänster eller laboratorieanalyser av ett läkemedelsföretag måste hanteringsavgiften betalas.

F. Måste alla ändringar i provningsplanen anmälas till Läkemedelsverket?
S. Nej, endast väsentliga ändringar. Definitionen på en väsentlig ändring finns i Läkemedelsverkets föreskrift 2/2004.

F. Måste MedDRA-koden användas för diagnoser i provnings- och biverkningsanmälningar?
S. Nej. Det är frivilligt att använda koden. I stället kan man använda WHO:s kod ICD-10, som används i läkarintyg och som kan hittas till exempel i Terveysportti.

F. Måste man inom sju eller 15 dagar anmäla en oförutsedd allvarlig biverkning som bara av antingen sponsorn eller provaren anses bero av läkemedlet?
S. Ja man måste. Som biverkning anses en ogynnsam händelse som kan bero av läkemedlet.

F. Kan anmälningar av oförutsedda allvarliga biverkningar skickas in till Läkemedelsverket per e-post eller telefax?
S. Nej. Anmälningarna måste skickas in per post. e-postens datasekretess är låg, den kan sprida virus och viktiga meddelanden kan försvinna bland annan post. Meddelanden skickade per telefax kan blandas ihop med meddelanden som rör andra frågor. EudraVigilance-nätets del som hanterar läkemedelsprovningar tas i bruk i slutet av år 2005 och då kan sponsorer som skickar in många biverkningsanmälningar ansluta sig till det och skicka in anmälningar i elektronisk form.

F. I en multinationell provning som också utförs i Finland konstateras i ett utländskt provningscenter en oförutsedd allvarlig biverkning. Måste den anmälas till Läkemedelsverket och den finländska etiska kommittén?
S. Ja. Tidigare var anmälningen inte nödvändig.

F. I en provning som inte utförs i Finland, men där man använder ett läkemedel som undergår kliniska provningar i Finland, konstateras en oförutsedd allvarlig biverkning. Måste den anmälas till Läkemedelsverket?
S. Nej. Sponsorn måste emellertid informera prövarna och Läkemedelsverket om nya signifikanta observationer om läkemedlets säkerhet.

F. Måste allvarliga "icke-oförutsedda" biverkningar anmälas inom 15 dygn?
S. Nej. Det räcker att en förteckning över dem inlämnas en gång per år, om provningen räcker längre än ett år.

F. Hur anmäls biverkningar som inte är allvarliga?
S. De beaktas i utredningen över provningsresultaten. En förteckning över enskilda biverkningar lämnas in endast på begäran.

F. En utredning över säkerheten för de personer som deltar i provningen skall inlämnas årligen. Innebär detta en säkerhetsöversikt på tiotals sidor?
S. Nej, en fritt formulerad utredning på en eller några sidor räcker i allmänhet.

F. Ska ovan nämnda utredning vara baserad endast på biverkningar som har konstaterats i Finland?
S. Nej. Vid utvärderingen av de undersöktas säkerhet måste man beakta all information som finns att tillgå om det aktuella läkemedlet och provningen.

F. En utredning över provningens resultat skall inlämnas till Läkemedelsverket inom ett år från att provningen har avslutats. Skall utredningen vara likadan som den provningsrapport som lämnas in i samband med en ansökan om försäljningstillstånd?
S. Nej. Sammandrag, synopsis, särtryck eller abstract räcker. En fullständig provningsrapport behöver inlämnas endast om Läkemedelsverket begär den.

F. Om en provningsrapport med sammandrag har inlämnats till Läkemedelsverket i samband med ansökan om försäljningstillstånd, måste man dessutom till sektionen för kliniska läkemedelsprovningar lämna in en separat utredning över provningsresultaten?
S. Ja. Att i allt material över försäljningsansökningar, som räknas i hundratal mappar, hitta och identifiera rapporten för en i Finland utförd provning är svårt.

F. Kan behandlingen av ärendet på Läkemedelsverket gå snabbare om materialet skickas direkt till någon på Läkemedelsverket?
S. Nej, behandlingen påskyndas inte. Det kan snarare gå tvärtom, eftersom tjänstemannen i fråga kan vara på arbetsresa, på semester eller sjukledig. Säkert är att skicka all post som berör kliniska läkemedelsprovningar på adressen Läkemedelsverket, Kliniska läkemedelsprovningar, PB 55, 00301 Helsingfors.

Sammandrag

Tiina Seppä

SPECIALFORSKARE, FAD
Läkemedelsverket

Kliniska läkemedelsprövningar anmälda till Läkemedelsverket år 2003

År 2003 anmäldes 273 nya kliniska läkemedelsprövningar till Läkemedelsverket. Anmälnings- och tillståndsförfarandet kring inledandet av en klinisk läkemedelsprövning samt inverkan av EU:s direktiv om läkemedelsprövningar utreds i större omfattning på sidan 35 i denna journal.

Anmälningar om kliniska läkemedelsprövningar

Dokument om kliniska läkemedelsprövningar som skickas in till Läkemedelsverket omfattas av affärs- och yrkeshemligheten (lagen om offentlighet i myndigheternas verksamhet 621/1999). I samband med behandlingen av prövningsanmälningar lagras de viktigaste uppgifterna i anmälningarna i Läkemedelsverkets informationshanteringssystem. Läkemedelsverket använder uppgifterna i databasen för att övervaka kliniska läkemedelsprövningar i enlighet med läkemedelslagen samt för att administrera och statistikföra prövningsanmälningarna.

Av anmälningarna under år 2003 gällde 187 (68%) anmälningar prövningar finansierade av läkemedelsindustrin och 86 (32%) prövningar utförda utan utomstående finansiering. Läkemedelsverket bad om tilläggsutredningar gällande 127 prövningar (47%). Antalet inbegärda tilläggsutredningar är ungefär det samma som under tidigare år.

Antalet prövningar

Antalet läkemedelsprövningar som har anmälts till Läkemedelsverket har under perioden 1994–2003 varierat mellan 263 och 313 (bild 1). Klart flest anmälningar, 41% av det totala antalet (113 st.), gjordes år

2003 för prövningar i fas III. Prövningarna i fas I stod för den minsta andelen, 11% av anmälningarna (30 st.). Antalet anmälda prövningar i fas II var 72 st. (26%) och i fas IV 58 st. (21%). Anmälningarna om prövningar i fas II och IV var något fler än året innan men förändringarna var mycket små.

Av de prövningar som anmäldes under åren 2003 annullerades 7%, det vill säga 20 prövningar, innan de inleddes. Då detta skrevs hade 6 prövningar avbrutits på uppdragsgivarens initiativ. Orsaker till att prövningar har avbrutits har varit ett större antal biverkningar än väntat, brist på effekt hos prövningspreparatet och att uppdragsgivarens resurser har riktats in på andra projekt. Vidare förbjöd Läkemedelsverket en prövning på grund av brister i de uppgifter om säkerhetsprövning av prövningsläkemedlet på djur och om preparatets farmaceutisk-kemiska egenskaper som bifogats till prövningsanmälan.

Prövningsanmälan måste inkludera en uppskattning av antalet per-

soner som ska undersökas. Enligt dessa förhandsuppgifter kommer 10 763 undersökta personer att delta i de prövningar som anmälts under år 2003.

Granskat enligt ATC-klass (bild 2) anmäldes flest nya prövningar av cancerläkemedel och läkemedel mot rubbningar i immunsystemet (19,5%). Den näst största gruppen var läkemedel som påverkar nervsystemet (16%). Därefter följde grupperna läkemedel mot sjukdomar i hjärta och kretslopp (9,5%), läkemedel mot sjukdomar i stöd- och rörelseapparaten (9,2%) och läkemedel mot blodsjukdomar (7,9%).

Prövningspreparaten

Granskat enligt prövningspreparaten gällde största delen av prövningarna vanliga, syntetiskt framställda läkemedel. Enligt Läkemedelsverkets klassificering gällde 52% av anmälningarna (142 st.) prövningar av sedan tidigare kända läkemedel med försäljningstillstånd i Finland eller något annat land. Läkemedelsinno-

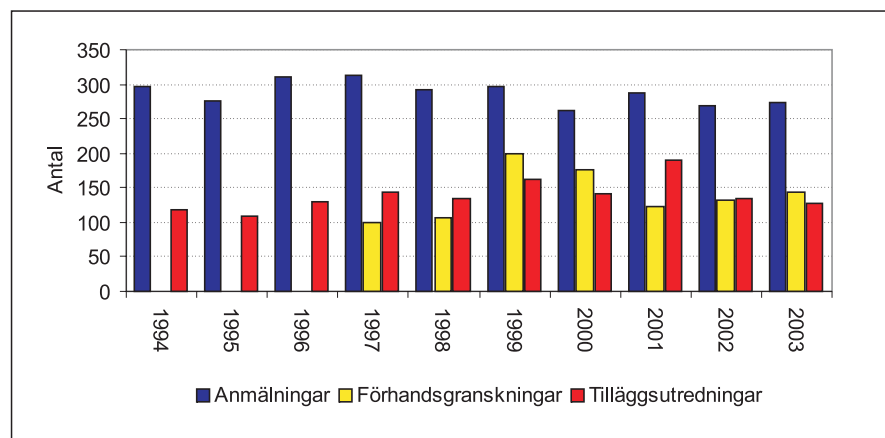


Bild 1. Antalet prövningsanmälningar och av Läkemedelsverket inbegärda kompletteringar och tilläggsutredningar. Före år 1997 statistikfördes inte kompletteringar som inbegärdes i samband med den tekniska förhandsgranskningen.

vationer som utnyttjar bioteknologi var föremål för prövningen i 21 anmälningar (8%). Endast en prövning som anmäldes år 2003 gällde genterapi.

Brister i prövningsanmälningarna

I samband med den förhandsgranskning som genomförs då en anmälan kommer in kan Läkemedelsverket begära att prövningsanmälan kompletteras. Ännu då expertutlåtandena har blivit klara kan man be om tilläggsutredningar.

I samband med den tekniska förhandsgranskningen av prövningsanmälningarna konstaterades mest brister i dokumenteringen av tillverkningen av prövningspreparaten och preparatens art. För preparat som saknar försäljningstillstånd måste farmaceutisk-kemiska uppgifter om preparatet framläggas – dessa saknades i 21 anmälningar (8%). En utredning om att prövningsläkemedlet hade tillverkats i enlighet med god tillverkningsssed (tillstånd för läkemedelsfabrik eller GMP-certifikat) saknades i 24 anmälningar (9%). Andra brister som uppdagades vid förhandsgranskningen var bland an-

nat oklarheter i fråga om leveransen av prövningsläkemedlen till prövningscentren, betalningen av Läkemedelsverkets hanteringsavgift och avsaknad av uppgifter om uppdragsgivarens ombud eller kontaktperson. I två anmälningar saknades prövningsplanen helt. I dylika fall inleddes inte behandlingen av anmälan förrän den har kompletterats på ändamålsenligt sätt.

Den vanligaste orsaken till att tilläggsutredningar inbegärdes var brister i patientinformationen eller samtyckesdokumentet. År 2003 krävdes preciseringar eller korrigeringar i patientinformationen i 79 anmälningar (29%) och i samtyckesdokumentet i 22 prövningsanmälningar (8%). Om innehållet i samtyckesdokumentet stadgas i förordningen om medicinsk forskning (986/1999). De brister Läkemedelsverket har observerat har oftast gällt tekniska detaljer. Läkemedelsverket har också många gånger föreslagit att ett omnämnande om att en utländsk läkemedelsövervakningsmyndighet har rätt att kontrollera patientjournalerna skall fogas till samtyckesdokumentet. Läkemedelsverket har denna rätt på basis av läke-

medelslagen, men om man vill ge också en utländsk myndighet kontrollrätt måste detta omnämnas separat i samtyckesdokumentet.

Övriga vanliga orsaker till att tilläggsutredningar inbegärdes för anmälningarna under 2003 var frågor kring prövningspreparatets tillverkning och art i 38 fall (14%) och frågor i anknytning till patientsäkerheten i 28 fall (10%). Tilläggsutredningarna som berörde patientsäkerheten gällde oftast utförandet av laboratorieundersökningar som garanterar preparatets säkerhet under prövningens gång (bl.a. EKG, blodbild, uppföljning av leverns och njurarnas funktion). Ovanligare var att tilläggsutredningar inbegärdes om uppläggningsenheten av prövningen (13 st., d.v.s. 5%) eller om den statistiska behandlingen av resultaten (3 st., d.v.s. 1%).

Utredning över prövningsresultaten

Forskaren eller uppdragsgivaren är skyldig att för Läkemedelsverket redogöra för resultaten av en prövning inom ett år från att prövningen har avslutats. Tidigare stadgades denna skyldighet i Läkemedelsverkets föreskrift men i och med reformen av den nationella lagstiftningen i samband med verkställandet av EU:s direktiv om medicinsk forskning infördes i lagen ett stadgande om att Läkemedelsverket skall tillställas utredningen (lagen om medicinsk forskning 10h §). År 2003 inkom till Läkemedelsverket utredningar över resultaten från 254 prövningar. Fortfarande avger cirka 50% av forskarna och uppdragsgivarna inte de nödvändiga utredningarna förrän Läkemedelsverket skriftligen påminner om saken. Då skyldigheten att tillhandahålla en utredning nu ingår i lagen är det att vänta att forskarna framöver bättre minns att de ska delge myndigheterna sina prövningsresultat, utan att Läkemedelsverket specifikt behöver be om dem.

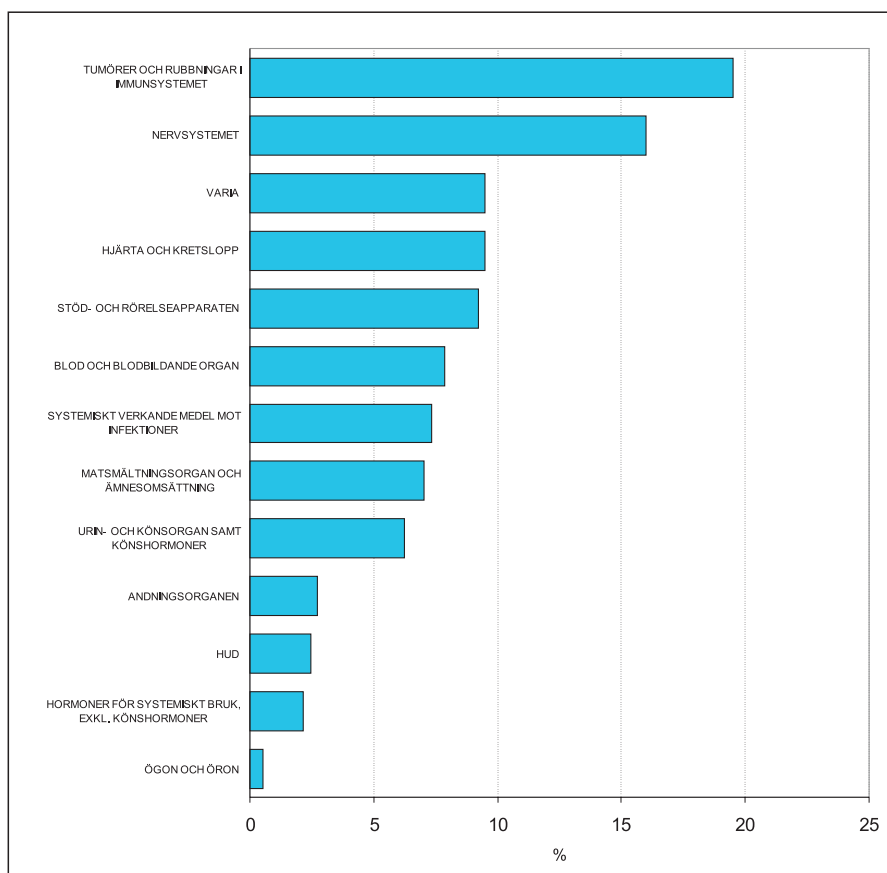


Bild 2. Prövningarnas fördelning enligt ATC-huvudklass

Sammandrag

Hannu Koponen

PROFESSOR

Uleåborgs universitet

Ulla Lepola

DOCENT

Helsingfors universitet

Placebo i psykiatriska läkemedelsprövningar

Kliniska läkemedelsprövningar regleras av normer och principer vars syfte är att trygga såväl patientsäkerheten som en komplett tillgång till tillförlitlig kunskap om forskningsfrågan. Det senare förutsätter bland annat tillräckligt väldefinierade forskningsgrupper, metoder och ett tillräckligt stort sampel för att konstatera en eventuell skillnad. Det finns fortfarande hållbara grunder för att i kliniska läkemedelsprövningar använda en grupp som får placebo och den är av särskild betydelse då det gäller tillstånd vars svårighetsgrad uppvisar tidsmässiga variationer, där det finns en möjlighet till spontan tillfriskning eller där den subjektiva upplevelsen spelar en viktig roll.

Den psykiatriska läkemedelsbehandlingen har under de senaste tio åren genomgått stora förändringar och nya, bättre tolererade och effektiva läkemedelsalternativ har tagits fram för olika psykiatriska störningar. Innan ett läkemedel lanseras på marknaden krävs omfattande kliniska läkemedelsprövningar där man utreder det nya läkemedlets effekt, säkerhet, tolerans samt användbara dosområde. I dessa prövningar används ofta utöver den grupp som får aktiv läkemedelsbehandling också en grupp patienter som får placebo utan farmakologisk effekt. I alla kliniska läkemedelsprövningar, till exempel i prövningar för att utreda farmakokinetik och eventuella kombinationseffekter, används emellertid inte placebogrupper.

Den första kliniska läkemedelsprövningen med placebokontroll utfördes med streptomycin för drygt femtio år sedan, medan de första behandlingsstudierna som inkluderade en placebogrupp härstammar från slutet av 1700-talet (Leber 2000).

Idag regleras kliniska läkemedelsprövningar av olika normer och författningar (Bardy 2000, Lääkietokeskus 2000, Läkemedelsverket 2001) samt av etiska principer. De viktigaste av de etiska principerna har samlats i Världsläkarförbundets Helsingforsdeklaration (Världsläkarförbundet 2001), enligt vilken en ny behandlingsform ska jämföras med den bästa, sedan tidigare förekom-

mande behandlingsformen för den ifrågavarande sjukdomen. Detta anses emellertid inte utesluta användningen av placebo i forskningen (Idänpään-Heikkilä 2001, International Ethical Guidelines for Biomedical Research 2002) och läkemedelsmyndigheterna i olika länder förutsätter att effekten hos en ny läkemedelsbehandling utreds i placebokontrollerade kliniska läkemedelsprövningar. Till exempel Europeiska läkemedelsverket (*The European Medicines Agency, EMEA*) förutsätter att man också i fråga om de svåraste psykiatriska störningarna (schizofreni, bipolär sjukdom, svår depression) påvisar effekten av ett nytt läkemedel genom prövningar där läkemedlet jämförs med både placebo och med ett aktivt preparat som används mot den aktuella störningen (The European Agency for the Evaluation of Medical Products 2003). För en del psykiatriska störningar finns det inte heller tillräckligt effektiva och tolererade samt allmänt accepterade, gängse behandlingsformer att tillgå.

Kliniska läkemedelsprövningar i praktiken

Villkor för deltagande i kliniska läkemedelsprövningar är att deltagandet är frivilligt och att det inte medför betydande risker för patienten. Av det senare skälet ingår i prövningsplanerna en detaljerad förteck-

ning över uteslutande faktorer, av vilka de viktigaste för psykiatriska störningars del är självmordsrisk och en oförmåga att förstå prövningen, förorsakad av kognitiva störningar.

Att för en patient föreslå deltagande i en klinisk prövning har ansetts vara problematiskt och eventuellt rentav äventyra vårdrelationen, men enligt en färsk undersökning uppfattar till och med cirka tre fjärdedelar av de patienter som lider av den svåraste psykiatriska störningen, schizofreni, kliniska läkemedelsprövningar som acceptabla, och anser inte att vårdrelationen skadas av att de ombeds delta i en sådan (Emmanuel och Miller 2001). Då en patient har beslutat sig för att delta i en läkemedelsprövning har patienten ändå rätt att i vilket som helst senare skede av prövningen dra sig ur prövningen, utan att behöva motivera sitt beslut och utan att det påverkar patientens vård (Lääkietokeskus 2000). Efter att patienten har avbrutit prövningen erhåller han eller hon den vård som normalt ges mot patientens åkomma.

Kliniska läkemedelsprövningars struktur

De viktigaste frågorna som ska utredas i en läkemedelsprövning är hur snabbt läkemedelssvaret visar sig, hur stort läkemedelssvaret är samt läkemedelsdosens relation till terapi-

svaret och till mängden biverkningar (Hummer et al. 2003).

En situation där den nya och den vedertagna behandlingen är lika effektiva är ett vanligt slutresultat vid kliniska läkemedelsprövningar (Roland och Torgersson 1998). Härvid kan endast en placebogrupp ge möjlighet att bedöma huruvida de jämförda behandlingarna överhuvudtaget är effektiva eller om den eventuellt konstaterade förändringen till exempel berodde på patienternas reaktion på provningsarrangemangen. Om det undersökta läkemedlet visar sig ha svagare effekt än jämförelsepreparatet ger placebogruppen möjligheter att bedöma huruvida det nya läkemedlet var i någon mån effektivt. Om däremot varken provningsläkemedlet eller det aktiva jämförelseläkemedlet till sin effekt avviker från placebo kan man anta att det finns grundläggande problem med provningens struktur och/eller patientgruppernas sammansättning, eller alternativt att båda läkemedlen saknar effekt. Men om provningspreparatet och placebo är lika effektiva och det aktiva jämförelsepreparatet klart effektivare kan resultatet med stor tillförlitlighet ses som ett negativt utfall vad gäller det nya preparatets effekt. Man bör emellertid minnas att effektskillnaden mellan placebo och det aktiva preparatet till exempel enligt metaanalyser av depressionsläkemedel i genomsnitt är cirka 25 procent (Roland och Torgersson 1998). Då behövs det ett tillräckligt antal patienter för att påvisa effekten.

Vid den etiska utvärderingen av provningarna är bedömningen av samplets storlek en av de viktigaste faktorerna. Ett alltför litet sampel kan leda till ett felaktigt negativt resultat (s.k. typ II fel), varvid ingen skillnad mellan behandlingarna konstateras även om en sådan i verkligheten föreligger. Ett alltför stort sampel utsätter däremot i onödan patienter för experimentell läkemedelsbehandling eller placebo. I provningarnas planeringsskede utvärderas utöver huvudmätarna för svaret också bland annat provningens uppläggning (t.ex. parallellgrupper eller cross-over-studie) och en tillräcklig sampelstorlek.

Prövningar där man utan placebo-grupp strävar efter att visa att ett

nytt preparat är bättre anses motiverade om jämförelsepreparatet har ett klart större terapivar än placebo och detta terapivar har påvisats obestridligt (Khan et al. 2001). Samma grundförutsättning gäller också provningar i syfte att visa att det inte finns någon skillnad i effekt mellan ett nyt preparat och ett etablerat preparat i användning. Faktorer som talar för användningen av en placebogrupp är följande: en liten skillnad i effekt mellan olika behandlingar, inexakthet i den tillgängliga mätmetoden, att svårighetsgraden hos den störning som utvärderas varierar från en tidpunkt till en annan, att jämförelsebehandlingens effekt inte har påvisats eller att man önskar få ut resultat av jämförelsen på kort tid eller med en så liten patientmängd som möjligt (Emmanuel och Miller 2001, International Ethical Guidelines 2002).

Man har också försökt utreda huruvida två preparat har lika stor effekt genom att jämföra det erhållna terapivaret med placebogruppen i tidigare studier. En sådan användning av historiska jämförelsegrupper anses emellertid inte vara motiverad eftersom patientgrupperna i olika provningar och den övriga behandling de erhåller i allmänhet avviker från varandra på flera olika sätt och det finns stora skillnader mellan placebo-svaren i olika provningar (Storosum et al. 1998, Walsh et al. 2002). Viktiga frågor med tanke på kliniska läkemedelsprovningars struktur har samlats i tabell 1.

Av ovan nämnda orsaker har antalet patienter som deltar i provningar vuxit särskilt under de senaste drygt tio åren. Ändå kan alltför små sampel anses vara ett problem i en del av de psykiatriska provningarna (Barbui och Hotopf 2001). En placebogrupp gör det möjligt att utöver effekten bedöma de biverkningar läkemedlet är förknippat med, eftersom patienterna ofta också uppvisar symptom orsakade av antingen den undersökta störningen, andra sjukdomar eller läkemedelsbehandling.

Placeboeffekten

Med placebo-svar avses en förändring i tillståndet hos patienterna i placebogruppen under provningens gång. Även om placebo definieras

som en behandling utan farmakologisk effekt förändras ofta också placebo-patienternas symptom under provningens gång bland annat på grund av provningsarrangemangen (regelbunden uppmärksamhet för symtomen och bedömning av deras svårighetsgrad) samt på grund av den tidsmässiga variationen som förekommer vid många psykiatriska och också somatiska störningar (Puustinen och Louhiala 2002). Placebosvaret påverkas också om provningssituationen felaktigt uppfattas som en vårdssituation. Prövarens egna förväntningar på behandlingens effekt kan påverka tillfrisknandet. Patientens egna förväntningar och önskan att vara prövaren till lags kan också öka placebo-svaret (Cutler et al. 1996).

Frekvensen placebo-svar i olika patientgrupper kan variera beroende på störningens varaktighet, variant, eventuella samtidiga sjukdomar, genetisk bakgrund samt antalet tidigare symptomperioder och graden av tillfrisknande från dessa. Vidare kan placebo-svar lättare uppträda hos pa-

Tabell 1. Viktiga frågor med tanke på strukturen i en klinisk läkemedelsprövning.

- Hur har de undersökta grupperna definierats?
- Används en placebogrupp och en grupp med aktiv behandling för kontroll?
- De valda mätarna och bedömningen av en kliniskt signifikant skillnad i svaret mätt med den primära resultatvariabeln. I en bra provning finns i allmänhet bara en primär resultatvariabel. Om det finns flera krävs en större patientmängd, eftersom den statistiska styrkan minskas.
- Är samplet tillräckligt stort för att en eventuell skillnad skall kunna konstateras?
- Strävar man efter att visa att den ena undersökta behandlingen inte är sämre än den andra (non-inferiority) eller att den inte avviker mer än den överskottsskillnaden åt det ena eller det andra hållet (equivalence)?
- Användning av ett envägs eller tvåvägs statistiskt test
- Genomförande av randomisering och blindning

tienter med lindrigare symtom, varför särskild uppmärksamhet borde fästas vid randomiseringen (Greist et al. 2002).

Ett kraftigt placebosvar kan leda till en situation där den nya och den traditionella läkemedelsbehandlingen i fråga om terapivaret ligger i samma klass som terapivaret i placebogrupper. Man har strävat efter att minska placebosvaret genom att i början av prövningen låta alla patienter genomgå en kort placeboperiod på cirka en vecka, för att ur prövningen kunna utesluta de patienter som ger placebosvar. Denna traditionella metod har emellertid inte konstaterats ha någon effekt på placebosvarets storlek (Schatzberg och Kramer 2000). Man har också försökt bedöma placebosvarets storlek genom att granska hur det uppträder, eftersom placebosvaret i typiska fall uppträder snabbt och övergående i jämförelse med läkemedelssvaret som utvecklas långsammare och är mer bestående.

Placebosvaret har ansetts vara mindre vid psykos och betydligt större vid ångestsyndrom. Placebo har konstaterats minska panikpatienters föregripande ångest lika effektivt som en aktiv läkemedelsbehandling, i minskningen av antalet panikattacker förekommer däremot skillnader (Schatzberg och Kramer 2000). Prövningsarrangemangen kan påverka patienter med ångestsyndrom mer än andra patienter, och vid social fobi kan betingningen i samband med besöken minska symtomen. Vid svåra tvångssyndrom har placebosvaret emellertid varit svagt och dessutom har effekten av behandling med antidepressiva i ett flertal prövningar med dessa läkemedel inte avvikit från effekten av placebo. Därmed kan placebosvaret inte entydigt ses som relaterat till störningens svårighetsgrad. Hur vanligt placebosvar är vid några psykiatriska störningar beskrivs i tabell 2.

Eventuella risker med användningen av placebo

Användningen av en patientgrupp som får placebo har kritiserats på etiska och klinisk-metodologiska grunder. Det har framförts att patientens hälsotillstånd utsätts för betydande risker om patienten placeras i

Tabell 2. Frekvensen placebosvar på basis av olika metaanalyser (Storosum et al. 1998, Cutler et al. 1996, Schatzberg och Kramer 2000, Keck et al. 2000a, Keck et al. 2000b)

Störning	Frekvensen placebosvar
- manisk fas i bipolär sjukdom	11–43 %
- depressiv fas i bipolär sjukdom	13–38 %
- svår depression	23–70 %
- schizofreni	6–43 %
- paniksyndrom	ca. 50 %
- social fobi	7–43 %

placebogrupper. I cirka var tredje prövning med antidepressiva har det inte gått att påvisa någon skillnad mellan placebo och jämförelsepreparatet som tidigare konstaterats vara en effektiv antidepressiv. Därför har det hävdats att möjligheterna att producera ny kunskap genom placebokontrollerade kliniska läkemedelsprövningar är begränsade (Mattocs och Horwitz 2000). Vidare visar dessa prövningar att de omständigheter prövningsarrangemangen ger upphov till kan vara effektiva i sig, också utan läkemedel.

Psykiatriska störningar är som känt förenade med förhöjd självmordsrisk (Kasper et al. 1996, Harris och Barraclough 1998). En av de viktigaste motiveringarna som i den etiska diskussionen kring placebo har framförts mot genomförandet av placebokontrollerade läkemedelsprövningar är också att patientens självmordsrisk höjs om patienten placeras i placebogrupper. Denna risk har under de senaste åren utretts för patienter som deltagit i läkemedelsprövningar som har berört schizofreni och allvarliga depressioner. I Storosums och hans arbetskamraters (Storosum et al. 2003) metaanalys som bygger på 31 schizofrenistudier begick endast en patient ur placebogrupperna självmord och enligt deras resultat fanns det ingen skillnad i självmordsrisken mellan placebogruppen och grupperna som fick aktiv läkemedelsbehandling. Till samma slutresultat kom en metaanalys av neuroleptikaprövningarna av fyra olika molekyler (ketiapin, klopazin, olanzapin, risperidon), inlämnade till Förenta Staternas läkemedelsmyndighet under perioden 1987–1997 (Khan et al. 2001).

Även studier av svåra depressionstillstånd har gett likartade resultat (Khan och Warner 2000). I en

metaanalys av sju olika antidepressiva beskrevs utgående från erfarenheterna hos nästan 20 000 patienter som hade deltagit i prövningarna ett lika stort antal självmordsförsök och självmord både i grupperna som fått det aktiva jämförelse- eller prövningspreparatet och i grupperna som fått placebo. I en senare studie med fler patienter avvek inte självmordsbeteendet hos patienter som deltagit i prövningar med antidepressiva från självmordsbeteendet hos andra patienter med svåra depressioner (Khan et al. 2003). På basis av de ovan nämnda resultaten kan man anta att dagens prövningsarrangemang gör det möjligt att ur prövningarna utesluta patienter med förhöjd självmordsrisk. Metaanalyserna är emellertid behäftade med osäkerhetsfaktorer och även om uteslutningskriterierna i detta avseende verkar fungera följs patienternas eventuella självmordstankar och självmordsbenägna beteende upp med särskild noggrannhet under prövningarnas gång (Suokas och Suominen 2002).

En annan motivering som har anförts mot prövningar med placebo är att avsaknaden av en aktiv läkemedelsbehandling förvärrar patientens störning. Läkemedelsprövningar för psykiatriska störningar är i allmänhet korta, i genomsnitt 6–8 veckor långa, och uppskjuter inte i betydelsefull grad insättningen av behandling (Quitkin 1999). Prövaren kan dessutom avbryta en patients deltagande i prövningen om patientens hälsotillstånd eller behandlingssäkerhet förutsätter det. Psykofarmakologisk behandling utgör alltid bara en del av vården av psykiatriska störningar och en del av dessa störningar kan behandlas effektivt också utan läkemedel.

Avslutningsvis

Placebokontroll i kliniska läkemedelsprövningar anses fortfarande möjlig så länge prövningsplanen är vetenskapligt underbyggd. I en god prövningsplan har resultatvariablerna och uteslutningskriterierna valts med omsorg och de statistiska aspekterna har beaktats. De metaanalyser som idag är i allmän användning ger exaktare information än tidigare om läkemedelspreparats effekt och möjliggör därmed en noggrannare bedömning av den nödvändiga storleken på prövningsgrupperna. Utöver en direkt placebokontroll används idag och i framtiden i allt högre grad också andra prövningsstrukturer där en direkt placebokontroll kombineras med annan typ av analys. Härvid kan till exempel patienter som randomiserats till placebogruppen men som inte drar nytta av behandlingen senare randomiseras till andra behandlingsgrupper.

Litteratur

Barbui C, Hotopf M. Forty years of antidepressant drug trials. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:92-95.

Bardy AH: Lääketieteelliset tutkimukset. Kirjassa Koskenvuo K (toim.). Lääkärintyö ja laki. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2000.

Cutler RN, Sramek JJ, Kurtz NM. Anxiolytic compounds. Perspectives in drug development. John Wiley & Sons, New York, 1996.

Emmanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials – a middle ground. *NEJM* 2001;345:915-919.

The European Agency for the Evaluation of Medical Products: Committee for proprietary medicinal products 2003. [Http://www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)

Greist JH, Mundt JC, Kobak K. Factors contributing to failed trials of new agents: can technology prevent some problems. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 2):8-13.

Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorders. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.

Hummer M, Holzmeister R, Kemmler G. Attitudes of patients with schizophrenia toward placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2003;64:277-281.

Idänpään-Heikkilä J. Helsingin julistuksen tervetullut selvitys lumeen käytöstä. *Suom Lääkäril* 2001;43:4363

International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, CIOMS 2002, Geneva. (www.cioms.ch/)

Kasper S, Schindler S, Neumeister A. Risk of suicide in depression and its implication for psychopharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:71-79.

Keck PE, Welge JA, Strakowski SM, Arnold LM, McElroy SL. Placebo effect in randomised, controlled maintenance studies of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:756-761.

Keck PE, Welge JA, McElroy SL, Arnold LM, Strakowski SM. Placebo effect in randomised, controlled studies of acute bipolar mania and depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:748-755.

Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311-317.

Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Am J Psychiatry* 2001;158:1449-1454.

Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790-792.

Leber P. The use of placebo control groups in the assessment of psychiatric drugs: an historical context. *Biol Psychiatry* 2000;47:699-706

Lääkelaitos. Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset. Määräys 1/2001. Lääkelaitos, Helsinki 2001.

Lääketietokeskus. Ohje hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta (CPMP/ICH/135/95). Lääketietokeskus, Helsinki 2000.

Mailman lääkäriiliiton Helsingin julistus. *Suom Lääkäril* 2001;56:2556-2558.

Mattocks KM, Horwitz RI. Placebos, active control groups, and the unpredictability paradox. *Biol Psychiatry* 2000;47:693-698.

Puustinen R, Louhiala P. Onko placebo lumetta? *Duodecim* 2002;118:729-32.

Quitkin FM. Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999;156:829-836.

Roland M, Torgersson DJ. Understanding controlled trials. What are pragmatic trials. *BMJ* 1998;316:285.

Schatzberg AF, Kraemer HC. Use of placebo control groups in evaluating efficacy of treatment of unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:736-744.

Storosum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ. Schizophrenia: Do we really need placebo-controlled studies? *Eur Neuro-psychopharmacol* 1998;8:279-286.

Storosum JG, van Zwieten BJ, Wohlfarth T, de Haan L, Khan A, van den Brink. Suicide risk in placebo vs active treatment in placebo-controlled trials for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:365-368.

Suokas J, Suominen K. Itsemurhaa yrittäneen psykiatrin arviointi ja hoito. *Duodecim* 2002;118:287-292.

Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Goud M. Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-1847.

Robin Lindén

ÖVERINSPEKTÖR

Läkemedelsverket

Anmälda risksituationer 1995–2003 inom tandvården

Tandvården är en viktig del av hälsovården och den berör en betydande del av befolkningen. Ungefär hälften av tandvården ges inom den offentliga sektorn. För att vården skall lyckas är det viktigt att patienterna litar på tandvårdspersonalens yrkeskunskap samt på tandvårdsenheternas tekniska utrustning. De medicintekniska produkternas och utrustningens skick och kvalitet är mycket bra om man ser det mot bakgrunden av det ringa antal risksituationer som anmälts. Orsakerna till risksituationerna är mångfaldiga.

Risksituationer bör anmälas

En allvarig risksituation kännetecknas av det att en egenskap hos eller prestanda av en medicinteknisk produkt försämras eller får en störning och därigenom ger upphov till en risksituation eller kunde göra det så att en patient eller en professionell användare som en följd av detta kan eller kunde få en bestående kroppsskada eller leda till sjukdom, till en allvarlig försämring av hälsotillståndet eller till döden. Brister i märkningar eller i bruksanvisningar kan leda till en risksituation. Även då en apparat inte fungerar alls eller får en funktionstörning eller ger fel resultat och därigenom ger upphov till onödiga eller överflödiga medicinska ingrepp klassificeras detta som en risksituation.

Med en allvarig försämring av hälsotillståndet menas ett tillstånd, som utan adekvat vård eller andra medicinska åtgärder (t.ex. avlägsnandet av protes eller annat kirurgiskt material) kan leda till bestående men. Det rekommenderas att en professionella användare informerar importören eller tillverkaren om de

risksituationer, som upptäcks, och vilken enligt omständigheter tillsammans kan redas ut.

Tillverkaren måste meddela de ansvariga myndigheterna om de tekniska eller medicinska orsaker, som gett upphov till att en medicinteknisk produkt måste avlägsnas från marknaden eller att det görs betydande ändringar eller korrigerande åtgärder på den. De nationella övervakningsmyndigheterna kan samsam utbyta uppgifter om de risksituationer, och om uppgifter gällande medicintekniska produkter, som tillverkarna avlägsnat från marknaden samt om korrigerande åtgärder och om gjorda beslut och undersökningar som berör dessa.

Risksituationer i tandvården

Från år 1995 till 2003 har Läkemedelsverket fått sammanlagt 88 anmälningar om risksituationer, som berör tandvården. Av dessa har 56 risksituationer uppstått i Finland. Den totala mängden anmälda risksituationer är liten jämfört med anmälningarna från andra hälsovårdsområden. Anmälningar har kommit

från inhemska tillverkare, utländska tillverkare, användare i Finland och från myndigheter inom en Europeiska unionen samt från EES-länder.

Antalet anmälningar om risksituationer inom tandvården har varit ganska konstant till år 2002. Sedan har antalet anmälningar minskat drastiskt. Anmälningar från användare har sjunkit i jämn takt. Anmälningar från länder i den Europeiska unionen och EES länder har ökat från år 1998 och hållits relativt konstant till år 2002.

Antalet anmälningar från tillverkare är lågt. Antalet anmälda risksituationer och deras fördelning mellan åren 1995–2003 är framställd i bild 1. År 2003 var ett undantagsår då inga anmälningar har Läkemedelsverket fått från andra EG/EES-länder. Den kumulativa fördelningen mellan dem, som har gjort riskanmälningar är framställd i bild 2.

Läkemedelsverket har i genomsnitt mottagit ca. 10 anmälningar per år från risksituationer i tandvården. Anmälningar om risksituationer från andra sektorer inom de medicinska områdena har ökat under samma tid.

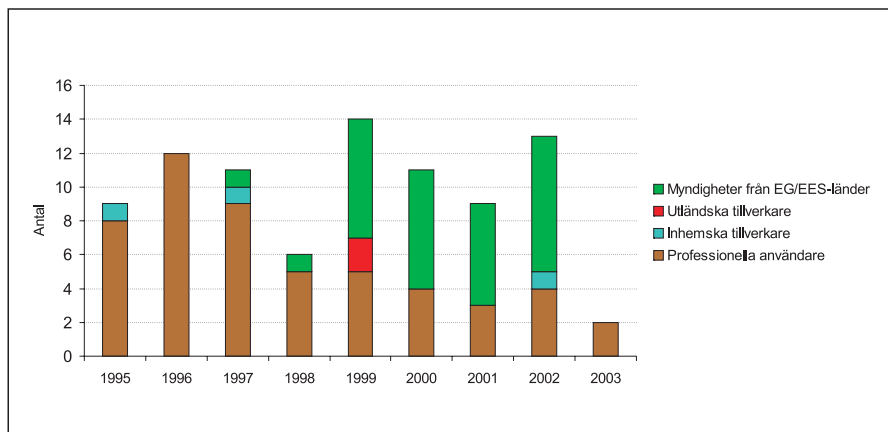


Bild 1. Antalet anmälningar om risksituationer per år och källorna

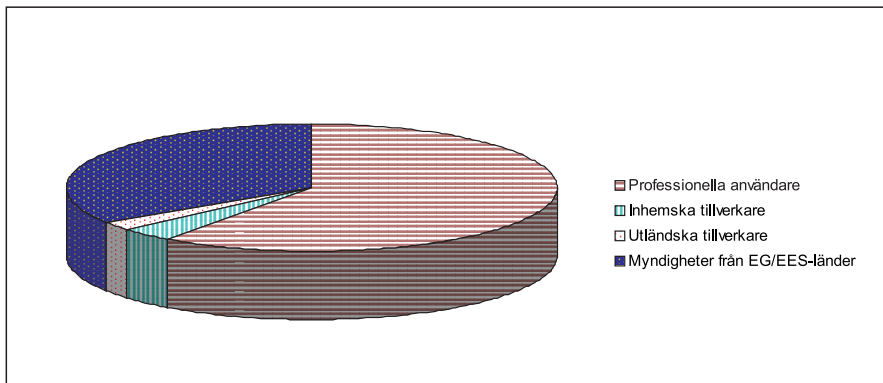


Bild 2. Det kumulativa antalet anmälda risksituationer och fördelningen mellan olika källor från år 1995–2003. Det randiga området gäller inhemska anmälningar och prickiga området anmälningar från andra EG/EES-länder.

Klassificering av risksituationer

Risksituationer klassificeras enligt de eventuella följderna de får och enligt de åtgärder de föranleder. Den största gruppen av risksituationer i Finland är sådana där en risksituation kunde ha uppstått incident, som kunde ha fått allvarliga följder (39 st.) och den andra största gruppen är allvarliga risksituationer (allvarlig incident, 22 st.). Övriga risksituationer (produkten dras bort från marknaden, korrigerande åtgärder, övriga åtgärder) är relativt få till antalet.

Den enda risksituation som har lett till flera människors död har inträffat i Norge 2002. Det handlade om en infektion, som spred sig i ett ålderdomshem genom användning av kontaminerade bomullstussar.

I Finland har det inte rapporterats incidenter med dödlig utgång, men allvarliga incidenter har förekommit. Endast lindriga personskador har uppstått. Grupperingar av

risksituationer enligt de följder och åtgärder, som de har gett upphov till, är framställda i bild 3.

Orsaker till risksituationer

Den egentliga orsaken till att en medicinteknisk produkt får ett fel eller en funktionsstörning kan vara en dold egenskap, som framkommer först vid användningen. Orsaken kan också vara slitage och försämring av egenskaperna i samband med normal användning eller på grund av hur den handhas (t.ex. vissa steriliseringsprocesser). Sannolikheten för att medicintekniska apparater får fel ökar med tiden av naturliga skäl.

Risksituationer klassificeras bl.a. enligt de följder de får. Gränsdragningen mellan dom olika klasserna är ibland svår att dra. De vanligaste orsakerna till risksituationer är olika tekniska fel, som uppstått efter det att en apparat tagits i bruk (42%).

Tekniska fel kan bero på brister i underhållet eller på fel, som har uppstått i samband med dess tillverkning. De kan också bero på att apparaten är överårig. Orsakerna till tekniska fel är inte alltid uppenbara, en noggrannare undersökning ger inte heller alltid definitiv säkerhet om orsakerna. Många anmälda risksituationer är relaterade till olika allergiska reaktioner och biverkningar (27%). Dessa är ofta unika fall.

De risksituationer, som är relaterade till en felbedömning eller felaktig användning (9%), bildar en skild grupp. Andra klart skilda grupper är elektriska fel (9%), tillverkningsfel (8 %) och kontaminering (2 %). Grupperna är framställda i bild 4.

Beskrivning av incidenter

En stor del av risksituationerna berör behandlingsstolen och dess apparatur. Ett typiskt problem är att ryggstödet ger vika under behandlingen. Tillsvärdare har inga allvarliga personskador anmälts, men lindriga skador har blivit rapporterade. Liknande problem har förekommit hos olika märken av flera tillverkare både i äldre och nyare modeller. Vid efterundersökningen är det svårt att bedöma om det är frågan om den ursprungliga planeringen, tillverkningsfel eller bristfällig service. Tillverkaren bör ge instruktioner om serviceintervallen på behandlingsstolen. Dessa bör också följas, så att risksituationer inte uppstår av på grund av bristfällig eller försummad service. En stor del av behandlingsstolarna har varit länge i bruk (över 10 år).

Rörliga brickor och ställningarna för hand- och vinkelstycken har lossnat under behandlingar men lyckligtvis har det inte uppstått allvarliga personskador. Vikten av en regelbunden service betonas i detta sammanhang.

Största delen av de anmälningar, som handlar om allergiska reaktioner, berör fyllningsmaterial (bonding). En del berör också kaltpolymeriserande akryl, kvicksilver, latex, alginat och adstringerande ämnen.

En del ljuskällor vid patientstolen har gett upphov till risksituationer. I tre fall har själva lampan exploderat med den följden av att glasplitter har flugit omkring i rummet.

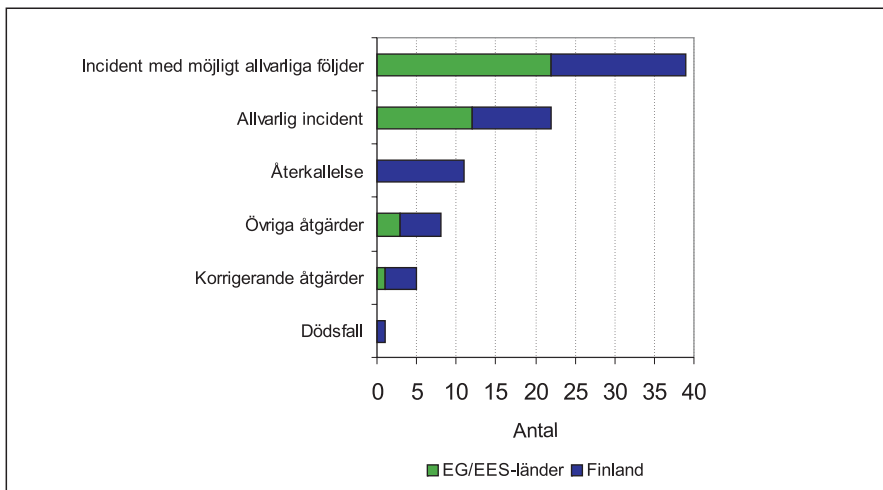


Bild 3. Antal och fördelning av risksituationer i Finland och andra EG/EES länder

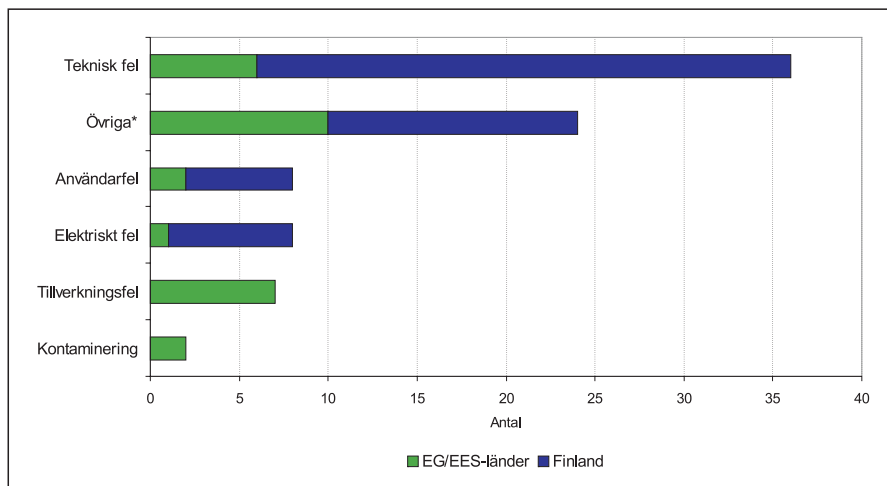


Bild 4. Gruppering och antal av risksituationer enligt orsak och det kumulativa antalet mellan åren 1995–2003.

*Innefattar allergier och biverkningar.

Patientens och personalens skyddsglasögon hindrar effektivt uppkomsten av ögonskador i sådana fall.

Ett helt ljusstak lossnade från sina infästningar och ramlade och hamnade delvis på patienten. Orsaken var uppenbart ett montagefel. Det uppstod inga allvarliga personskador. Under behandling har delar av ljuskällan vid patientstolen lossnat och ramlat på patienten. Detta har dock inte gett upphov till allvarligare patientskador.

Risksituationer, som berör tandimplantat, kommer från andra myndigheter inom den Europeiska unionen. Anmälningarna gällde i allmänhet lossnade implantat samt problem, som berör dimensioner och instrument som används vid implantation.

I samband med röntgenapparat har det förekommit bl.a. elektriska fel, som har haft som följd att rönt-

genapparaten har fortsatt att sända ut strålning utan att personalen har märkt detta. Sådana risksituationer är allvarliga.

Röntgenapparater har i två fall lossnat från sina infästningar. Personskador har undvikits. Det bör läggas mer vikt vid installationen och infästningarna bör kontrolleras. Regelbundna serviceåtgärder i mottagningen bör göras även på denna punkt.

I två risksituationer, som berör hand- och vinkelstycken, fick vardera patienten en elektrisk stöt från ett vinkelstycke. I det ena fallet fick patienten lindriga brännskador och i det andra fallet skedde inga personskador. Lagret i ett vinkelstycke överhettades under användning och ledde till att patienten fick lindriga brännskador på slemhinnan i munnen. Ett lagerhus på turbinen lossnade under behandling och hamnade i

svalget hos patienten. Tandläkaren lyckades få ut det snabbt och incidenten fick inte allvarliga följder. Sådana incidenter klassificeras alltid som allvarliga.

Användningen av spritlampa (låga) har lett till två risksituationer. En av dessa inträffade i år. I båda fallen gällde det spritlampor, som inte är avsedda för användning i kliniskt arbete. Spritlamporna överhettades sannolikt med påföljden att de exploderade när spriten börja ta slut. Spriten förgasas och det uppstår ett övertryck och när det antänds uppstår en liten explosion. I det ena fallet fick en patient lindriga brännskador.

Enligt anvisningarna, som tillverkaren gett, bör liknande spritlampor endast användas i tandlaboratorier och inte i patientarbete. Spritlampor och andra brännare för avsedda för kliniskt arbete finns på marknaden. Sådana brännare behövs bl.a. vid rotbehandlingar. Sådana medicintekniska produkter där minst 3 risksituationer är anmälda mellan åren 1995–2003 är framställda i bild 5.

Slutsatser

Innehållet i rapporterna är heterogent. Flera anmälningar inom tandvården handlar om enskilda incidenter. Det finns dock incidenter, som har en gemensam nämnare. Av dessa kan man dra vissa slutsatser. Det ringa antalet anmälningar och den sjunkande tendensen väcker misstanke om att inte alla incidenter anmäls.

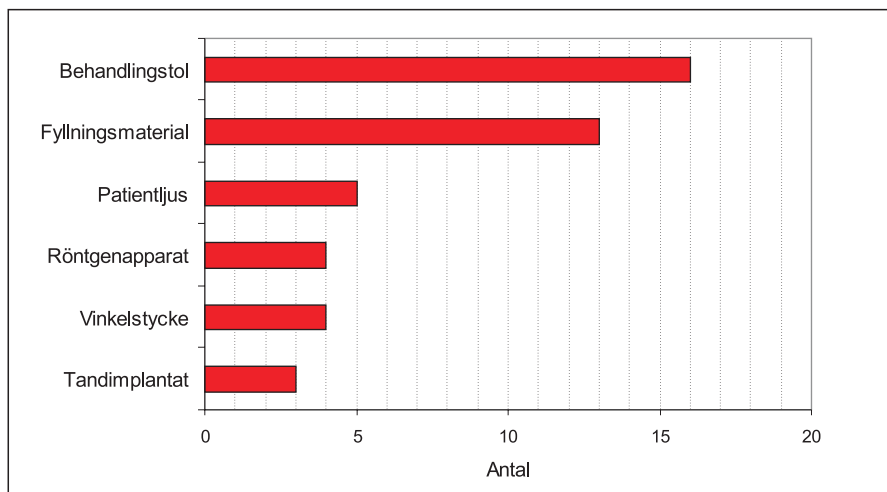


Bild 5. Medicintekniska produkter som har ingått i minst 3 risksituationer mellan åren 1995–2003

För att öka säkerheten på mottagningarna inom tandvården bör man betonas följande saker

- Kartlägg risker och faromoment
- Informera personalen
- Använd varningsskyltar och skrifter
- Läs bruksanvisningar och följ dem
- Gör regelbunden service
- Uppdatera serviceboken
- Använd skyddsglasögon
- Anmäl risksituationer till Läkemedelsverket

Tekniska fel utgör den största delen av anmälningarna om risksituationer i Finland. I bakgrunden finns ofta en försummad service eller en alltför lång brukstid av en apparat. Det är naturligt att en tandläkarstol, som har ett högt inköpspris, används så länge som möjligt. Ibland är en alltför snabb produktutveckling orsak till att det förekommer svagheter i konstruktionen. I detta hänseende är det viktigt med regelbunden service och att tillverkaren informeras.

Genom att fackkunnig service utförs med jämna mellanrum kan man i viss mån undvika risksituationer. Tillverkaren kunde kartlägga de vanligaste felen och t.ex. rekommendera att byta ut reservdelar redan innan apparaterna går sönder. Det är viktigt att servicen görs regelbundet och att man för protokoll över dem. Personalen bör vara påpasslig i samband med servicen och gärna närvara och bokföra åtgärderna. Servicen har också en stor betydelse i samband med mindre apparater och utrustning för att bl.a. hand- och vinkelstycken används länge. Den ständiga steriliseringsprocessen gör att deras mekaniska egenskaper försämras.

Det är allt skäl att använda skyddsglasögon för att ljuskällan vid patientstolen kan explodera. Lampor bör bytas i tid i samband med årsservicen. Andra elektriska fel är svåra att märka, men kontroller i samband med service rekommenderas.

Den andra största gruppen av riskanmälningar berör allergiska re-

aktioner och biverkningar av fyllningsmaterial. Eftersom det inte finns ett skilt register för dessa i Finland så är de skäl att göra en riskanmälning om eventuella reaktioner.

Det är viktigt att läsa bruksanvisningarna. Det är viktigt att fästa uppmärksamhet på deras kvalitet samt att de är lättförståeliga. Man kan inte helt lita på att främmande språk (t.ex. engelska) alltid förstås, vilket kan leda till missförstånd.

För att förebygga risksituationer är det skäl att göra en täckande riskanalys på den egna mottagningen. För att hindra att risksituationer uppstår rekommenderas det att en regelbunden service genomförs samt att olika förebyggande åtgärder vidtas. Uppdatering av servicehandboken poängteras i detta sammanhang än en gång.

Inom luftfarten har man redan länge tillämpat principen att kritiska apparater och deras delar byts ut innan de går sönder eller slutar fungera. Denna princip kunde tillämpas också inom hälsovården för att det handlar ju också om människors säkerhet. Vårdpersonalen har ansvaret för patienternas säkerhet också när det gäller medicintekniska produkter och utrustning. Vårdpersonalen bör säkra den medicintekniska utrustningen fungerar på ett önskvärt sätt både innan vården ges och under själva behandlingen. Man kan inte ta det som en självklarhet att utrustningen alltid fungerar utan det fordras en ständig vaksamhet och samarbete mellan professionella användare, importörer, tillverkare och de myndigheter, som övervakar dem.

Anvisningar om anmälning av risksituationer

Läkemedelsverket har utfärdat anvisningar om anmälning av medicintekniska produkter och utrustning såväl till tillverkare (anvisning 6/2001) som till användare (anvisning 8/2001).

Importören bör informera tillverkaren om de risksituationer, som uppstått eller som misstänks bero på ett fel eller brister i medicintekniska produkter och medicinteknisk utrustning.

En enhet inom social- och hälsovård bör ha en systematisk metodik att bedöma och att följa upp risksituationer, som uppstått i samband med användningen av medicintekniska produkter och utrustning.

Från och med år 1994 har tillverkare och professionella användare förpliktats att göra en riskanmälan till Läkemedelsverket om förändringar eller en försämring av prestanda samt om bristfälligheter i märkningar eller i bruksanvisningar upptäcks, ifall detta har lett till eller kunde ha lett till att patientens, användarens eller personalens hälsotillstånd försämrats eller att det har lett till döden.

Anvisningar kan beställas kostnadsfritt från Läkemedelsverket (Ritva Raunio tel. (09) 4733 4242, e-post: ritva.raunio@nam.fi). Dessa finns också på Läkemedelsverkets hemsidor <http://www.nam.fi/>.

Taina Kivistö

SPECIALVETERINÄR

Helsingfors universitet

Känn igen hostan

Infektiös trakeobronkit, eller kennelhosta, förorsakas av virus (hundens parainfluensavirus, hundens adeno-virus, hundens herpesvirus och reo-virus), bakterien *Bordetella bronchiseptica* och av mycoplasma, som ofta är opportunister och förvärrar inflammation förorsakad av virus och bakterier. Dessa ovannämnda faktorer orsakar antingen alla tillsammans eller var och en för sig kennelhosta (1).

Kennelhosta kan förekomma när som helst under året, men vanligen insjuknar hundar i kennelhosta under hösten då sjukdomen uppträder i epidemier. Sjukdomen sprids genom droppsmitta vid hostningar och nysningar. Det betyder att hundparke, hundutställningar och hundpensionat utgör utmärkta ställen för sjukdomen att sprida sig på. Hundar smittas oftast då de nosar på varandra, nos mot nos. Smittobärarna kan spridas också via människan eller via burar, mat- och vattenkärl. Inkubationstiden för kennelhosta är vanligen mellan 5 och 7 dagar (2).

Symtomen på kennelhosta är en plötslig, torr, hackig hosta som kommer i attacker. Den förvärras av ansträngning eller då hunden blir ivrig. Hunden kan också harkla sig och få kväljningar med slem och fradga, som ägaren kan missta för uppkastning. Även om hostan låter torr bildas det slem i luftvägarna. Utöver dessa symtom och lindrig flytning från näsborrarna har hunden vanligen inte andra allmänna symtom (3).

I allmänhet tillfrisknar hunden av sig själv från kennelhostan inom en till två veckor, utan behandling, och någon antibiotikabehandling behövs inte. Om hostan besvärar hun-

den kraftigt eller om ägarens nattsömn störs i hög grad kan man ge hunden hostmedicin. Det är skäl att låta hunden vila i åtminstone två veckor och undvika att anstränga eller hetsa upp den. I icke-komplicerade fall är prognosen utmärkt (3).

I vissa fall kan kennelhostan utvecklas till allvarlig sekundär bakteriell lunginflammation som kan vara livshotande. Särskilt valpar och hundar med nedsatt immunförsvar är utsatta för en sådan lunginflammation. Hundar med någon lungsjukdom i bakgrunden (exempelvis kronisk bronkit eller luftvägskollaps) och stora hundraser med djup bröst-korg är också mer än vanligt utsatta för den allvarligare formen av kennelhosta. I dessa fall har hunden allmänna symtom (feber, aptitlöshet, varig flytning från näsborrarna). Man ska emellertid minnas att också valpsjuka kan ge upphov till samma slags symtom. Den allvarligare formen av kennelhosta kräver effektiv vård med antibiotikabehandling (3). Lämpliga antibiotika är amoxicillin-klavulansyra, doxicyklin och trimetoprim-sulfonamid (4) eller en antibiotikabehandling baserad på odling och resistens.

Sjukdomen sprider sig ofta som en epidemi i en hundpopulation och i sådana lägen är det skäl att undvika situationer där många hundar befinner sig på samma plats. På kennlar och andra platser där det finns många hundar ska man se till att luftombytet är tillräckligt och luftfuktigheten låg. Luften ska bytas 10–15 gånger i timmen och luftfuktigheten ska ligga under 50 %. Burar, korridorer och matkärl ska desinficeras ordentligt och dessutom är det skäl att tvätta händerna både in-

nan och efter att man hanterat varje hund (3). Lämpliga desinfektionsmedel är hypoklorit, klorhexidin och benzalkoniumklorid (2). Hundar får inte komma i direktkontakt nos mot nos. Sjuka hundar ska isoleras och hundarna ska dessutom hållas ifrån valpar och individer som nyligen anlänt utifrån (3). Hundarna kan sprida virus ännu 1–2 veckor efter att de tillfrisknat och mycoplasma ännu 3 månader eller till och med ännu längre. Vissa hundar kan vara symptomfria och ändå vara smittobärare (2). Sjukdomen kan förebyggas genom vaccinering. I Finland finns vaccin mot parainfluensavirus tillgängliga.

Människor kan vara utsatta för *B. bronchiseptica*, men risken för att bli smittad av en hund är liten. Det är närmast personer med nedsatt immunförsvar som är i riskzonen (2).

Litteratur

1. Barlough JE (red.): Manual of Small Animal Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 1988, s. 109-118.
2. Birchard SJ, Sherding RG: Saunders Manual of Small Animal Practice, W.B.Saunders Company, 2. ed., 1999, s. 103-105.
3. Nelson RW, Couto CG: Small Animal Internal Medicine, Mosby, 3. ed., 2003, s. 287-289.
4. Rajamäki MM: Koirien hengitystiesairauksien mikrobilääkehoidot. Suomen Eläinlääkärilehti 2002;108,7-8, s. 410-411.

Översättning Mats Forsskähl

Sammandrag

Tita-Maria Saukko

VETERINÄR

Läkemedelsverket

Loperamidförgiftning hos collies som är känsliga för ivermektin

Under 1980-talet publicerades de första beskrivningarna av fall där colliehundar som behandlats med ivermektin fått en neurotoxisk reaktion (1, 2). Det uppdagades att collierasgruppen omfattar individer som är överkänsliga för ivermektin och man bestämde sig för att rekommendera, att läkemedlet inte skulle användas i behandlingen av collies eller besläktade raser. Överkänslighetsreaktioner har sporadiskt påträffats hos liknande hundraser, bl.a. Shetland Sheepdog, Australian Sheepdog, Border collie och Old English sheepdog. Även i Finland har ett flertal fall förekommit där collie-relaterade hundar har lidit av ivermektinförgiftning (3). Det dröjde till 2001 innan man upptäckte den neurotoxiska mekanismen hos dessa hundar.

Läkemedelsverket fick en biverkningsanmälan på våren om en collie vars långvariga diarré hade behandlats med bl.a. loperamid med en sedvanlig dosering. Redan följande dag var hunden mycket trött och ville inte röra på sig. Tre dagar efter att medicineringen inletts konstaterades tydliga neurologiska symptom. Hunden var slö, den gnällde, var rastlös och frånvarande, sömnig, rörde sig i en hopkurad ställning och fick inte in tungan i munnen. Veterinären konstaterade mydrias och eventuellt nedsatt placeringsreaktion. Hunden remitterades till sjukhusvård i Helsingfors för vidare undersökningar. Där man inte kunde konstatera brister i hjärnnervfunktioner. Hundens placeringsreaktion var normal, bakdelen svajade men hunden kunde ändå gå. Medicineringen avbröts och hunden fick symptomatisk vård. Redan nästa dag var hunden bättre

och skickades hem, där den efterhand tillfrisknade helt.

Blod-hjärnbarriärens cellmembran har ett aktivt transportprotein, glykoprotein-P. Proteinet hindrar ett flertal läkemedelssubstanter att nå centrala nervsystemet genom att pumpa de substanser som har diffunderats i blod-hjärnbarriärens kapillärers endotelceller tillbaka till blodomloppet. Därför når många substanser inte hjärnan, även mycket lipofila ämnen som annars lätt kunde diffunderas passivt genom blod-hjärnbarriären (4).

För några år sedan publicerade en amerikansk forskargrupp lösningen till mysteriet med ivermektinöverkänslighet (5). MDR1-genen (multi-drug resistance) kodar för p-glykoprotein. Forskarna hittade en deletionsmutation i fyra av genens baspar, som orsakar en förskjutning av den öppna läsramen (ORF) som i sin tur stoppar p-glykoproteinsyntesen i förtid. Resultatet är proteinprodukt som inte fungerar. Hundar som är homozygoter med avseende på detta genetiska fel är av en fenotyp som behäftas med ivermektinöverkänslighet. Hos sådana hundar ackumuleras läkemedel på ett onormalt sätt i hjärnan med neurologiska symptom som följd. Ivermektin ger upphov till avvikande symptom hos en överkänslig collie med en dos som motsvarar 1/200 av den dos som är toxisk för friska hundar (6). Heterozygoter är inte mer ivermektinkänsliga än friska hundar (5). En population på 40 collies testades i USA för att kartlägga den felaktiga genens frekvens (7). Nio hundar (22 %) var homozygoter med avseende på den normala allelen, 17 hundar (42 %) var bärare och 14 hundar

(35 %) var homozygoter med avseende på den mutanta allelen (ivermektinöverkänslighet).

Bland p-glykoproteinets substrater (8) finns förutom ivermektinet även loperamid, vinkristin, vinblastin och doxorubicin. Även moxidektin, ondansetron, domperidon, paklitaxel, mitoxantron, etoposid, rifampicin, kinidin och morfin är potentiellt farliga för hundar med den homozygotiskt mutanta allelen i MDR1-genen. P-glykoprotein förekommer också på cellmembranen i tarmen, levern, njurarna och placentan (4). Därför ökar risken för biverkningar hos hundar med MDR1-deletionsmutationen i homozygotisk form då de behandlas med oralt intagen digoxin, ciklosporin eller dexametason m.fl., som samlas i höga halter i plasman.

En fransk utredning som gjordes på basis av biverkningsregistret (9) har kartlagt loperamidförgiftningens symptom och förlopp. I typiska fall uppstår symptomen inom sex timmar efter loperamiddosen (varierade mellan 30 minuter och 12 timmar). Symptomen var typiska för opioidförgiftning; mydrias, ataxi (25 %), prostration (52,5 %), t.o.m. koma. Även kräkning förekom allmänt (37,5 %). Hos vissa hundar konstaterades också bradykardi, cyanos, hypersalivation och hypotermi. Samtliga hundar tillfrisknade. Symptomen lade sig inom 4–24 timmar. En annan utredning (10) har beskrivit colliehundens loperamidförgiftning mer detaljerat. I början av förgiftningsförloppet förekom kräkning och ptyalism. Då medicineringen fortsattes med en sedvanlig terapeutisk dos kunde svaghet i bakbenen konstateras; hunden hängde huvud,

gnällde, var desorienterad och ataktisk. En neurologisk undersökning visade att hunden var desorienterad, orolig och överkänslig för ljud. Man konstaterade även förekomsten av ataxi utan intentionstremor och med en normal positionering av huvudet. Undersökningen av hjärnnerverna visade ingenting avvikande. Det var svårt att bedöma placeringsreaktionen på grund av hundens allmänna svaghet. Även denna hund repade sig på ungefär ett dygn efter att medicineringsavbrutits.

Det är redan möjligt att testa colliehundar och närbesläktade raser för felet i MDR1-genen. Däremot tar det ännu länge innan varje ägare till en collie vet om hans hund har den homozygotiska formen av den felaktiga genen. Till dess bör veterinärerna beakta möjligheten att hunden har den felaktiga genen, när de skriver recept eller rekommenderar läkemedel för collie-besläktade hundar.

Litteratur

1. Jerram PJS. Adverse reaction to ivermectin in a rough-coated Collie. *New Zealand Vet J* 1985, 33:12, 216.
2. Presthus J, Grondalen J. Dödsfall hos hund etter ivermectinbehandling. *Norsk vet tidsskrift* 1985, 97: 9, 577-578.
3. Kaartinen, L. Älä tapa – collie kuolee ivermektiinillä! *Eläinlääkintötiedote* 1996, 5: 7-8.
4. Pelkonen O, Ruskoaho H. Lääketeellinen farmakologia ja toksikologia. 3. painos, *Duodecim* 2003, s. 72-77 ja 81-82.
5. Mealey KL, Bentjen SA et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001, 11:8, 727-733.
6. Roulet A, Puel O et al. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharm* 2003, 460:2-3, 85-91.
7. Mealey KL, Bentjen SA et al. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of Collies from the northwestern United States. *AJVR* 2002, 63:4, 479-481.
8. Schinkel AH, Wagenaar E et al. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.* 1996, 1: 97(11), 2517-24.
9. Hugnet C, Cadore JL et al. Loperamide poisoning in the dog. *Vet Human Toxicol* 1996, 38:1, 31-33.
10. Sartor LL, Bentjen SA et al. Loperamide toxicity in a Collie with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Vet Intern Med* 2004, 18, 117-118.

Översättning Peter Sundholm

Övervakningen av specialtillstånd för läkemedel för djur

Läkemedelsverket kan bevilja specialtillstånd för att ett läkemedelspreparat överläts för konsumtion, om det inte finns någon annan effektiv vård för ett enskilt djur eller en grupp djur. Den veterinär som ansöker om tillståndet är skyldig att motivera varför det aktuella läkemedlet är nödvändigt. Specialtillståndsförfarandet är alltså inte avsett att utnyttjas rutinmässigt.

Tyvärr kan specialtillstånd behövas vid behandling av djur också utöver undantagsfall. Orsaken till detta är att det i Finland inte finns veterinärmedicinska läkemedel med försäljningstillstånd för alla nödvändiga ändamål. Vårt land är en liten marknad och det är inte lönsamt för läkemedelsföretagen att ansöka om försäljningstillstånd för obetydliga användningsändamål och en liten mängd djur.

I april 2004 granskade Europeiska kommissionen övervakningen av främmande ämnen i Finland. Användningen av veterinärmedicinska läkemedel på produktionsdjur och övervakningen av denna användning undersöktes med tanke på risken för rests substanser efter läkemedel. Granskarna ifrågasatte lagligheten i hela specialtillståndsförfarandet.

Kommissionen kräver att myndigheterna noggrannare än tidigare övervakar beviljandet av specialtillstånd. Som en följd av detta kommer man att kräva ännu större noggrannhet av såväl Läkemedelsverket som av de veterinärer som ansöker om specialtillstånd.

Reglerna för specialtillstånd ändras inte, men övervakningen kommer att skärpas:

- Specialtillstånd beviljas bara för extraordinära behov.
- En hållbar motivering, skriven av en veterinär, ska framläggas för användningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel med specialtillstånd.
- Specialtillstånd beviljas bara för en sådan mängd läkemedel som behövs för ett års behandling. I oklara fall kräver Läkemedelsverket en motivering för den ansökt kvantiteten.

Jouko Koppinen

Sammandrag

Leila Mälikönen
SYSTEMSPECIALIST
Läkemedelsverket

Preciserad information om tillgången på läkemedel

Läkemedelsverket har sedan mitten av 1980-talet följt saluföringen av läkemedelspreparat på preparatnivå, och sedan 1997 på förpackningsnivå i det nuvarande försäljningstillståndsdatabasystemet. På sommaren 2004 kompletterades uppgifterna om saluföring genom att försäljningstillståndsdatabasen jämfördes med uppgifterna i läkemedelsförsäljningsregistret.

Läkemedelsverket kommer under höstens gång att publicera en avgiftsfri söktjänst på sin webbplats, där man kan leta fram de offentliga uppgifterna om såväl humanläkemedel som läkemedel för djur (www.nam.fi/). Tjänsten omfattar både gällande försäljningstillstånd och återkallade, från marknaden indragna läkemedelspreparat. Tjänsten ger också information om huruvida ett läkemedel saluförs eller inte. Därför är det nödvändigt att innehavarna av försäljningstillstånd meddelar Läkemedelsverket om och när ett läkemedelspreparat saluförs.

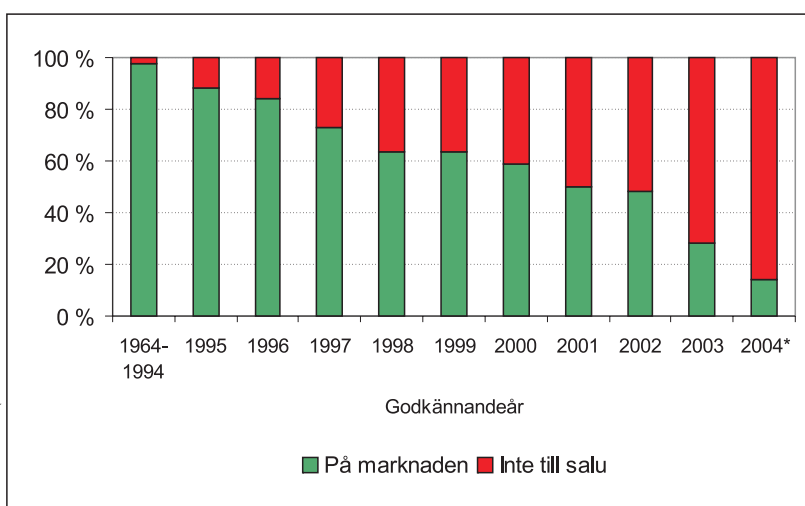


Bild 1. Tillgången på läkemedel enligt året då försäljningstillståndet har beviljats. * 8 månader

Hurdan är situationen idag?

Enligt Läkemedelsverkets försäljningstillståndsdata är en tredjedel av de läkemedelspreparat som har ett gällande försäljningstillstånd inte tillgängliga på marknaden. Ju nyare tillståndet är, desto sannolikare är det att man ännu inte har hunnit saluföra preparatet (bild 1).

Antalet läkemedel med giltiga försäljningstillstånd som har beviljats för mer än tre år sedan (se Ledare s. 31) är cirka 4 170 st. Av dessa är 700 läkemedelspreparat (ca 17 %) inte till salu i Finland. Ungefär 15–20% av dessa 700 läkemedelspreparat kan ha varit till salu tidigare, men för tillfället finns läkemedelsförpackningar inte att få.

Dessa mer än tre år gamla försäljningstillstånd (4 170 st.) fördelar sig enligt försäljningstillståndsförfarande på följande sätt (bild 2). Av de läkemedel som fått försäljningstillstånd genom centralt förfarande har endast 48% saluförts i Finland, och av de läkemedel som fått försäljningstillstånd genom ömsesidigt erkännande och där Finland har varit referensmedlemsstat har bara 46 % saluförts i Finland. Av läkemedlen med nationella försäljningstillstånd saluförs emellertid 94% i Finland.

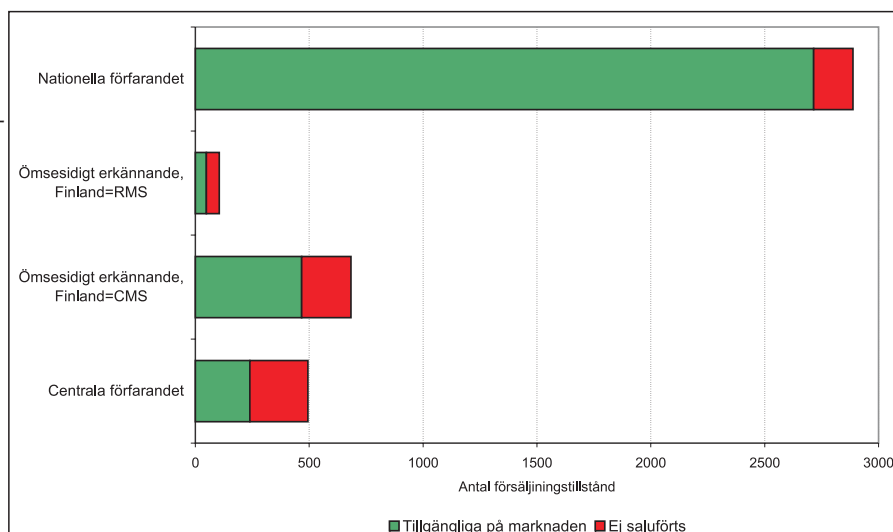


Bild 2. Försäljningstillstånd beviljade före 1.9.2001 och andelarna läkemedelspreparat som saluförts före 1.9.2004

Översättning Mats Forsskåhl